

Réseau d'Experts Phyto-Santé (REPS)

PRIORISATION DES SUBSTANCES ACTIVES POUR UNE RÉDUCTION DE LEUR UTILISATION EN OCCITANIE

Rapport final

Septembre 2021

● **Site TOULOUSE**
Faculté de Médecine
37 allées Jules Guesde
31000 Toulouse
05 61 53 11 46

● **Site MONTPELLIER**
135 allée Sacha Guitry
BP 35567
34072 Montpellier cedex 03
04 67 69 25 03

CONTACT



SITE INTERNET



Réseau d'Experts Phyto-Santé (REPS)

PRIORISATION DES SUBSTANCES ACTIVES POUR UNE RÉDUCTION DE LEUR UTILISATION EN OCCITANIE

Rapport final

Dr Sylvie CASSADOU
Narimène BACCARI

Septembre 2021

TABLE DES MATIÈRES

1/ RÉSUMÉ	2
2/ CONTEXTE	3
3/ OBJECTIF	3
4/ MÉTHODE	3
4.1 Sélection des substances actives à prioriser et documenter	3
4.2 Choix de l'indicateur de risque pour la priorisation des SA	5
4.3 Calcul de l'indicateur de risque « santé-travail ».....	5
4.4 Documentation des dangers de chaque substance active.....	6
5/ RÉSULTATS	8
5.1 Priorisation des substances actives.....	8
5.2 Caractéristiques des substances actives sélectionnées	12
PROSULFOCARBE.....	12
GLYPHOSATE.....	15
FOLPET.....	21
ZIRAM	25
S-MÉTOLACHLORE.....	28
MÉTIRAME.....	31
FLUROCHLORIDONE	34
TÉBUCONAZOLE	37
MÉTALDÉHYDE	42
PROPYZAMIDE	45
FLUMIOXAZINE.....	48
PENDIMÉTHALINE.....	52
BENTAZONE.....	56
PROCHLORAZE.....	59
CYPERMÉTHRINE	62
MÉTAZACHLORE	65
DIMÉTHOMORPHE	68
MÉTALAXYL.....	71
IPCONAZOLE	75
PYRIPROXYFÈNE.....	78
HALOSULFURON-MÉTHYL	82
LÉNACIL.....	85
TRIFLUSULFURON (TRIFLUSULFURON MÉTHYL)	88
6/ CONCLUSION	92
RÉFÉRENCES GÉNÉRALES	93
LISTE DES TABLEAUX	95
ANNEXES	96

LISTE DES ABRÉVIATIONS

AMM	Autorisation de mise sur le marché
AOEL	Acceptable operator exposure level
ARfD	Acute reference Dose
BNVD	Base Nationale des Ventes par les Distributeurs
CE	Commission Européenne
CLP	Classification, Labelling, packaging
CMR	Cancérogènes, Mutagènes, toxiques pour la Reproduction
CREAI	Centre Régional d'Étude, d'Action et d'Information en faveur des personnes en situation de vulnérabilité
DJA	Dose journalière admissible
DPD	Directive Préparations Dangereuses
DSD	Directive Substances Dangereuses
Draaf	Direction Régionale de l'Alimentation, de l'Agriculture et de la Forêt
NOAEL	No Observed Adverse Effect Level
N°CAS	N° Chemical Abstracts Service
ORS	Observatoire Régional de la Santé
PE	Perturbateur Endocrinien
PPP	Produit Phytopharmaceutique (synonyme de produit phytosanitaire)
RCP	Réunions de Concertation Pluridisciplinaire
REPS	Réseau d'Experts Phyto-Santé
SA	Substance Active
VTR	Valeur toxicologique de référence

1/ RÉSUMÉ

Ce document présente les substances actives phytopharmaceutiques dont la réduction d'utilisation semble prioritaire en Occitanie.

Une liste de 23 substances actives utilisées en Occitanie a tout d'abord été constituée à partir de critères précisément définis et les caractéristiques de chacune d'entre elles ont été documentées, en particulier leurs effets indésirables sur la santé humaine et leur classement toxicologique actuel par l'Union européenne.

Parallèlement, un indicateur de risque sanitaire prenant en compte les quantités utilisées dans la région a été calculé pour chaque substance. Ce calcul a été fait selon la méthode utilisée par l'Anses au niveau national et rapportée dans son avis du 20 avril 2020. La valeur de l'indicateur ainsi calculée a permis de regrouper les substances en quatre catégories de risque décroissant.

On peut ainsi considérer que les substances actives dont la réduction d'utilisation est prioritaire en Occitanie sont les six substances appartenant à la catégorie 1 : Prosulfocarbe, Glyphosate, Folpet, Ziram, S-Métolachlore et Métirame.

°
° °

2/ CONTEXTE

Le Réseau d'Expertise Phyto-Santé (REPS) vise à constituer une ressource technique et scientifique pouvant apporter des éléments de réponse validés aux questions que se posent soit la société dans son ensemble, soit les acteurs des domaines agricoles, de la santé et du travail, en particulier la Direction régionale de l'alimentation, de l'agriculture et de la forêt (Draaf). Le champ de ces questions est celui des produits phytopharmaceutiques (PPP) utilisés en Occitanie pour l'agriculture, et des liens qu'ils peuvent avoir avec la santé humaine.

Le Comité de pilotage du REPS, réuni le 20 janvier 2020, avait décidé d'engager l'expérimentation de ce que pourrait produire le REPS. Dans cette première phase pilote, achevée en août 2020, deux démarches méthodologiques complémentaires ont été élaborées : la démarche d'identification des substances actives (SA) prioritaires pour la réduction de leur utilisation dans la région Occitanie et la démarche de recherche documentaire pour faire un état des lieux des connaissances sur chacune de ces SA. Les effets des SA ciblés par les deux démarches sont ceux relatifs à la toxicologie humaine.

3/ OBJECTIF

Le Comité de pilotage du 21 septembre 2020 a validé les deux démarches et la deuxième phase pilote a pour objectif de les mettre en œuvre : phase pilote 2 volet A pour la priorisation des SA et phase pilote 2 volet B pour la démarche de recherche documentaire. Ce document présente les méthodes et les résultats des deux volets de cette deuxième phase pilote.

4/ MÉTHODE

4.1 Sélection des substances actives à prioriser et documenter

La première étape, commune aux deux démarches, est la sélection des SA à considérer parmi les centaines utilisées en Occitanie. Les SA sélectionnées remplissent les critères suivants :

1. L'usage de la SA doit être approuvé au niveau européen et les produits commerciaux la contenant doivent avoir une AMM en France : ces vérifications peuvent être faites sur le site de l'Union européenne [1] et de l'Anses [2] ;
2. La SA doit être utilisée en Occitanie : cette vérification est faite à partir des informations de la Base Nationale des Ventes par les Distributeurs (BNVD) analysées par le service statistique de la Draaf Occitanie ;

3. La SA doit être :

- a. classée Cancérigène ou Mutagène ou Reprotoxique (CMR) de Catégorie 1 ou
- b. classée Perturbatrice Endocrinienne (PE) de Catégorie 1 dans l'option 3 de « l'impact assessment »¹ ou
- c. signalée dans la liste des SA considérées comme préoccupantes par la mission d'expertise CGAAER-CGEDD-IGAS de 2017 [3] et classée pour des effets santé.

Le tableau 1 présente les 23 substances ainsi sélectionnées avec, selon les situations, leur classement CMR et/ou PE en catégorie 1 ou leur signalement par la mission d'expertise avec un classement pour des effets santé par l'Union Européenne.

¹ Voir glossaire en annexe pour la définition d'un PE de Cat.1

Tableau 1. Liste des substances actives sélectionnées pour le calcul de l'indicateur de risque santé travail en Occitanie, juin 2021.

Substance active	Critère sélection	SA candidates à la substitution**	Classement	Catégorie de risque France (Anses)	N produits en France (15/06/2021)	Expiration approbation	Famille	Moy. ann. (kg) achats Occitanie 2017-2019	Rang des achats en Occitanie ***
Prosulfocarbe	Mission 2017-RS*		CLP	Indic ST1 / Indic Alim 2	16	31/10/2021	Herbicide	193 404	9
Glyphosate	Mission 2017-RS		CLP	Indic ST1 / Indic Alim 2	22	15/12/2022	Herbicide	1 074 918	1
Folpet	Mission 2017-RS		CLP	Indic ST 2/Indic Alim 3	57	31/07/2022	Fongicide	323 483	6
Ziram	Mission 2017-RS	CfS	CLP	Indic ST 3/Indic Alim 1	3	30/04/2022	Fongicide	13 635	48
S-métolachlore	Mission 2017-RS		CLP	Indic ST 2/Indic Alim 4	13	31/07/2022	Herbicide	333 488	5
Metiram	PE1		Non classé		14	31/01/2022	Fongicide	268 749	7
Flurochloridone	R1B & PE1		RAC opinion		1	31/05/2022	Herbicide	25 934	28
Tébuconazole	PE1	CfS	CLP		85	31/08/2022	Fongicide	56 290	15
Métaldéhyde	Mission 2017-RS		RAC opinion	Indic ST 3/Indic Alim 3	23	31/05/2023	Molluscicide	51 120	19
Propyzamide	PE1	CfS	CLP	Indic ST 2/Indic Alim 4	10	30/06/2025	Herbicide	34 538	24
Flumioxazine	R1B	CfS	CLP		2	30/06/2022	Herbicide	5 293	84
Pendiméthaline	PE1	CfS	RAC opinion	Indic ST 2/Indic Alim 3	31	30/11/2024	Herbicide	88 836	12
Bentazone	Mission 2017-RS		CLP	Indic ST 3/Indic Alim 3	18	31/05/2025	Herbicide	13 286	49
Prochloraze	PE1	CfS	CLP	Indic ST 3/Indic Alim 1	20	31/12/2023	Fongicide	21 433	33
Cyperméthrine	PE1	CfS	CLP		30	31/10/2021	Insecticide	15 017	46
Métazachlore	Mission 2017-RS		CLP	Indic ST 3/Indic Alim 4	47	31/07/2022	Herbicide	16 973	42
Diméthomorphe	R1B		RAC opinion		40	31/07/2022	Fongicide	17 849	39
Métalaxyl	PE1	CfS	CLP		14	30/06/2023	Fongicide	6 004	76
Ipconazole	R1B	CfS	RAC opinion	Indic ST 4/Indic Alim 4	6	30/11/2024	Fongicide	31	273
Pyriproxyfène	PE1		Non classé		7	31/07/2035	Insecticide	216	224
Halosulfuron-méthyl	R1B		RAC opinion	Indic ST 4/Indic Alim 4	1	30/09/2023	Herbicide	18	290
Lénacile	PE1	CfS	CLP		7	31/12/2021	Herbicide	226	221
Triflurosulfuron-méthyle	PE1		RAC opinion		6	31/12/2021	Herbicide	17	291

*SA jugée préoccupante par la mission cgaer-cgedd-igas de décembre 2017 (page 29) et classée pour des risques sanitaires par la Commission européenne

**selon l'annexe II du règlement (CE) n°1107/2009 du 21 octobre 2009

*** parmi l'ensemble des SA hors biocontrôle

4.2 Choix de l'indicateur de risque pour la priorisation des SA

Dans son avis du 10 avril 2020 [4], l'Anses a présenté les méthodes de calcul de quatre indicateurs de risque, sanitaire ou environnemental, pour les SA phytopharmaceutiques :

- Un indicateur de risque santé-travail ;
- Un indicateur de risque sanitaire via l'alimentation ;
- Des indicateurs de risque pour les organismes vivants de l'environnement et non ciblés par l'action de la SA ;
- Un indicateur de risque de contamination des eaux souterraines.

Ces indicateurs prennent en compte les quantités de SA achetées sur le territoire étudié, sauf l'indicateur de risque sanitaire via l'alimentation. En conséquence, afin d'identifier les SA prioritaires pour une réduction de leur utilisation en Occitanie vis-à-vis des risques sanitaires, le premier indicateur a été retenu. Celui-ci présente de plus l'intérêt de prendre en compte l'ensemble des voies d'exposition.

4.3 Calcul de l'indicateur de risque « santé-travail »

Cet indicateur a été développé par l'Anses dans le cadre du plan Ecophyto d'avril 2015 et se calcule pour chaque SA avec la formule suivante :

Indicateur de risque SAx = (Score de classement SAx / AOEL SAx) x quantité (kg) de SAx achetée
Avec :

- *Score de classement : il s'agit d'un score calculé à partir du classement de la SA en fonction de la nature et du niveau de ses dangers pour la santé et son calcul repose sur l'attribution de pénalités en fonction de ce classement (tableau 2).*
- *AOEL : dose d'exposition à la SA acceptable pour l'opérateur, en mg/kg de poids corporel et par jour. Cette dose, incluant l'ensemble des voies d'exposition, est disponible dans la base de données sur les pesticides de l'Union européenne (« EU pesticide database »).*
- *Quantité de SA achetée : en kg, telle qu'enregistrée par le service statistique de la Draaf pour l'ensemble de la région Occitanie.*

Tableau 2. Pénalités pour le calcul du score de classement des substances actives en fonction de leur catégorie de dangers

Nature de danger	Catégories de dangers					
	Pénalité	16	8	4	2	1,5
Toxicité aiguë par voie orale		1	2	3	4	
Toxicité aiguë par voie cutanée		1	2	3	4	
Toxicité aiguë par voie respiratoire		1	2	3	4	
Corrosion ou irritation cutanée		1A	1B-1C	2		
Lésions oculaires graves ou irritation oculaire		1	2			
Allergisant (sensibilisation) cutané		1A-1B				
Allergisant (sensibilisant) respiratoire		1A-1B				
Danger par aspiration		1				
Toxicité spécifique pour un organe cible sur exposition unique				3		
Toxicité spécifique pour plusieurs organes cibles par exposition unique ou expositions répétées		1	2			
Mutagénicité	1A	1B	2			
Cancérogénicité	1A	1B	2			
Toxicité pour la reproduction	1A	1B	2			
Toxicité pour la reproduction, catégorie supplémentaire : effet sur ou via la lactation	X					

4.4 Documentation des dangers de chaque substance active

La description des effets sur la santé, avérés ou suspectés, des SA sélectionnées a été principalement basée sur des documents publiés par des agences internationales en charge de la sécurité sanitaire des produits phytosanitaires ou plus généralement des produits chimiques ou de l'alimentation :

- Agence canadienne de réglementation de la lutte antiparasitaire [5] ;
- Base de données de l'Union européenne concernant les pesticides (EU pesticide database) [1] ;
- Agence européenne sur les produits chimiques (ECHA pour European Chemical Agency) [6] ;
- Agence européenne pour la sécurité alimentaire (EFSA pour European Food Safety Authority) [7] ;
- Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) [8] ;

La documentation a eu recours également aux sites des agences publiques suivantes (liste non-exhaustive) :

- Institut National de Recherche et de Sécurité (INRS) [9] ;
- De l'Institut national de l'environnement industriel et des risques (INERIS) [10] ;
- Le Centre International de Recherche contre le Cancer (CIRC) [11] ;
- Institut National du Cancer [12] ;
- Centre de lutte contre le cancer Léon Bérard [13].

Avertissement : L'évaluation et la gestion des effets sanitaires des substances chimiques en général reposent sur un ensemble de classifications et de valeurs réglementaires précisément définies. Ces définitions ont été regroupées dans le glossaire constituant l'annexe 1 du présent document.

On notera en particulier la question de la classification des substances vis-à-vis de leurs propriétés perturbatrices endocriniennes. Dans ce document, il est fait référence à la classification en vigueur dans l'Union européenne où une substance est classée de façon binaire en perturbateur endocrinien ou non, mais également à la classification de l'OMS et défendue par la France qui classe les substances en trois niveaux de preuve de la perturbation endocrinienne (PE catégorie I, II ou III) comme pour la cancérogénicité par exemple (voir glossaire : Perturbateur endocrinien).

5/ RÉSULTATS

5.1 Priorisation des substances actives

SCORE DE CLASSEMENT TOXICOLOGIQUE

Le tableau 3 présente pour chaque substance active les dangers en exposition aiguë pour lesquels elle a été classée, et la catégorie dans laquelle elle se situe pour ce danger. En regard de ce classement figure la pénalité correspondant au danger et à sa catégorie. La dernière colonne indique la somme des pénalités « exposition aiguë » pour chaque SA.

Ainsi, vis-à-vis des expositions aiguës, les trois substances ayant les scores de classement toxicologique les plus élevés sont le Ziram (27,5), le Folpet (13,5) et la Bentazone (13,5).

Le tableau 4 présente de la même manière les dangers et les scores en exposition chronique.

Le score final, somme des scores pour les expositions aiguës et chroniques, figure dans la dernière colonne. Finalement, les scores toxicologiques les plus élevés sont obtenus pour le Ziram (27,5), le Flurochloridone (17,5) et le Folpet (17,5).

VALEUR DE L'INDICATEUR DE RISQUE ET CLASSEMENT DES SUBSTANCES ACTIVES

Le tableau 5 présente pour chaque substance active les paramètres entrant dans le calcul de l'indicateur de risque « santé-travail » : valeur du score toxicologique, valeur de l'AOEL, moyenne annuelle des quantités achetées en Occitanie sur la période 2017-2019.

La valeur obtenue de l'indicateur et le classement correspondant de la SA sont indiqués. Un regroupement des SA en groupes de priorité de 1 à 4 est proposé.

Tableau 3. Scores des substances actives pour les dangers aigus.

SUBSTANCE ACTIVE	CLASSEMENT DANGERS AIGUS SANTÉ																				
	Toxicité aiguë orale		Toxicité aiguë cutanée		Toxicité aiguë respiratoire		Irritation cutanée		Irritation oculaire		Allergie cutanée		Allergie respiratoire		Danger aspiration		Toxicité spécifique Expo unique		Toxicité spécifique Expo répétée		SCORE DANGERS AIGU
	Cat.*	Pén.**	Cat.	Pén.	Cat.	Pén.	Cat.	Pén.	Cat.	Pén.	Cat.	Pén.	Cat.	Pén.	Cat.	Pén.	Cat.	Pén.	Cat.	Pén.	
Bentazone	4	1,5							2	4	1	8									13,5
Cyperméthrine	4	1,5			4	1,5											3	2			5,0
Diméthomorphe																					0,0
Flumioxazine																					0,0
Flurochloridone	4	1,5									1	8									9,5
Folpet					4	1,5			2	4	1	8									13,5
Glyphosate	4	1,5							1	8											9,5
Halosulfuron-méthyl																					0,0
Ipconazole	4	1,5																	2	4	5,5
Lénacile																					0,0
Métalaxyl	4	1,5									1	8									9,5
Métaldéhyde	3	2,0																			2,0
Métazachlore											1	8									8,0
Metiram																					0,0
Pendiméthaline																					0,0
Prochloraze	4	1,5																			1,5
Propyzamide																					0,0
Prosulfocarbe	4	1,5									1	8									9,5
Pyriproxyfène																					0,0
S-métolachlore											1	8									8,0
Tébuconazole	4	1,5																			1,5
Triflousulfuron																					0,0
Ziram	4	1,5			2	4			1	8	1	8					3	2	2	4	27,5

*Catégorie ; **Pénalité

Tableau 4. Scores des substances actives pour les dangers chroniques

SUBSTANCE ACTIVE	CLASSEMENT DANGER CHRONIQUE SANTÉ									
	Mutagène		Cancérogène		Reprotoxique		Tox. Allait.		SCORE CHRONIQUE	SCORE TOTAL
	Catégorie	Pénalité	Catégorie	Pénalité	Catégorie	Pénalité	Catégorie	Pénalité		
Bentazone									0	13,5
Cyperméthrine									0	5
Diméthomorphe					1B	8			8	8
Flumioxazine					1B	8			8	8
Flurochloridone					1B	8			8	17,5
Folpet			2	4					4	17,5
Glyphosate									0	9,5
Halosulfuron-méthyl					1B	8			8	8
Ipconazole					1B	8			8	13,5
Lénacile			2	4					4	4
Métalaxyl									0	9,5
Métaldéhyde					2	4			4	6
Métazachlore			2	4					4	12
Metiram									0	1
Pendiméthaline					2	4			4	4
Prochloraze									0	1,5
Propyzamide			2	4					4	4
Prosulfocarbe									0	9,5
Pyriproxifène									0	1
S-métolachlore									0	8
Tébuconazole					2	4			4	5,5
Triflusulfuron			2	4					4	4
Ziram									0	27,5

Tableau 5. Indicateurs de risque « Santé-Travail » des substances actives sélectionnées pour la priorisation et groupes de priorité

Substance active	Score de classement toxicologique	AOEL (mg/kg p.c. & j)*	Moyenne annuelle achats (kg) Occitanie 2017-2019	Indicateur de risque santé-travail Occitanie	Catégorie de risque	Groupes de priorité
Prosulfocarbe	9,5	0,007	193 404	262 476 857	1	Prosulfocarbe
Glyphosate	9,5	0,1	1 074 918	102 117 210	1	Glyphosate
Folpet	17,5	0,1	323 483	56 609 525	1	Folpet
Ziram	27,5	0,015	13 635	24 996 889	1	Ziram
S-métolachlore	8	0,15	333 488	17 786 027	1	S-métolachlore
Metiram	1	0,016	268 749	16 796 813	1	Metiram
Flurochloridone	17,5	0,04	25 934	11 346 125	2	Flurochloridone
Tébuconazole	5,5	0,03	56 290	10 319 833	2	Tébuconazole
Métaldéhyde	6	0,1	51 120	3 067 200	2	Métaldéhyde
Propyzamide	4	0,05	34 538	2 763 040	2	Propyzamide
Flumioxazine	8	0,018	5 293	2 352 444	2	Flumioxazine
Pendiméthaline	4	0,17	88 836	2 090 259	2	Pendiméthaline
Bentazone	13,5	0,09	13 286	1 992 900	3	Bentazone
Prochloraz	1,5	0,02	21 433	1 607 475	3	Prochloraz
Cyperméthrine	5	0,06	15 017	1 251 417	3	Cyperméthrine
Métazachlore	12	0,2	16 973	1 018 380	3	Métazachlore
Diméthomorphe	8	0,15	17 849	951 947	3	Diméthomorphe
Métalaxyl	9,5	0,08	6 004	712 975	3	Métalaxyl
Ipconazole	13,5	0,015	31	27 900	4	Ipconazole
Pyriproxifène	1	0,04	216	5 400	4	Pyriproxifène
Halosulfuron-méthyl	8	0,063	18	2 286	4	Halosulfuron-méthyl
Lénacile	4	0,4	226	2 260	4	Lénacile
Triflurosulfuron	4	0,04	17	1 700	4	Triflurosulfuron-méthyle

*EU Database

5.2 Caractéristiques des substances actives sélectionnées

PROSULFOCARBE

FICHE SIGNALÉTIQUE

N°CAS : 52888-80-9

N°CE : 401-730-6

Famille chimique : Carbamate

Autorisations PPP en France [1]:

- ✓ 13 PPP
- ✓ Famille d'usage : herbicide
- ✓ Usages autorisés : désherbage de pomme de terre, des arbres et arbustes de blé, de carotte, de fraisier, d'oignon, de PPAMC, d'orge, de pavot, de seigle et de porte-graine (graminées fourragères et à gazons, PPAMC, florales et potagères).

CLASSIFICATION EUROPÉENNE

Le prosulfocarbe est inscrit à l'annexe VI (CE) No 1272/2008 [2]. Aucun classement pour la cancérogénicité ni pour la mutagénicité ni pour la reprotoxicité n'est attribué à cette substance. Le prosulfocarbe n'est pas cité comme substance perturbatrice du système endocrinien dans la stratégie communautaire en 2004 et 2007. En outre, la commission d'évaluation des définitions d'un perturbateur endocrinien ne l'a pas classé en perturbateur endocrinien dans l'option 3 de cette évaluation [3].

DANGERS SANITAIRES SUSPECTÉS OU CONFIRMÉS [4-6]

➤ **Exposition aiguë**

Le prosulfocarbe a une toxicité orale aiguë modérée et une faible toxicité par voie cutanée et par inhalation. Suite à une administration orale aiguë de cette substance chez les rats, des mortalités ont été observées à tous les niveaux de dose testés. Par conséquent, le prosulfocarbe est classé comme substance « Nocive en cas d'ingestion » (H302). Par ailleurs, le prosulfocarbe a provoqué une sensibilisation cutanée chez les souris. Sur la base de ces résultats, le prosulfocarbe est classé comme sensibilisant cutané avec H317 « Peut entraîner une réaction allergique par contact avec la peau ».

➤ **Exposition subchronique et chronique**

EFFETS NON CMR, NON PERTURBATEURS ENDOCRINIENS

- Le foie

Chez le rat et le chien, une exposition orale de courte durée a provoqué une augmentation relative du poids du foie ainsi que des modifications histopathologiques comprenant une

nécrose hépatocellulaire, une hypertrophie, une éosinophilie cytoplasmique, une stase biliaire, et une vacuolisation hépatocytaire.

- Les reins

Dans une étude de toxicité du prosulfocarbe de 90 jours chez le rat par voie orale, des lésions rénales ont été observées consistant en une accumulation excessive de gouttelettes hyalines accompagnées d'une dégénérescence ou d'une nécrose des cellules épithéliales du tubule contourné proximal et d'une augmentation de l'incidence et de la gravité de l'hypertrophie et de l'hyperplasie des cellules épithéliales des tubules. En outre, une augmentation du poids relatif des reins a été notée. Chez le chien, une exposition orale de courte durée a provoqué des lésions rénales consistant en une néphrose et une vacuolisation des cellules épithéliales tubulaires rénales. Une autre étude sur le rat a montré une augmentation de l'incidence et de la gravité de l'hyperplasie distale des tubules contournés chez les mâles et des augmentations à la fois de l'incidence et de la gravité de la calcification des tubules chez les femelles, ainsi qu'une glomérulonéphrite membraneuse, une dilatation des tubules corticaux et une hyperplasie des tubules alvéolés distaux avec fibrose chez les mâles.

- Autres effets

Chez le chien, une étude de toxicité du prosulfocarbe à court terme par voie orale a montré des effets sur la rate consistant en une augmentation de sa pigmentation par l'hémossidérine, ainsi que des effets sur la moelle osseuse (hyperplasie du tissu érythroïde). Dans une autre étude combinée de toxicité chronique et de carcinogénicité chez le rat, des modifications des paramètres hématologiques (diminution des globules blancs chez les femelles) et des paramètres d'analyse d'urine (augmentation du volume urinaire à 18 mois chez les mâles) ont également été notées.

EFFETS CMR

- Cancérogénicité & Mutagénicité

Les données disponibles lors de l'évaluation des risques en 2007 n'ont pas indiqué d'effet cancérigène ni mutagène.

- Reprotoxicité : effets sur le développement du fœtus

Les effets sur le développement sont une diminution du poids des petits chez le rat et en une incidence accrue de microphthalmie chez le lapin, suite à une exposition orale. D'autres études ont montré des effets sur le cerveau du rat. Ces données n'étaient pas suffisamment probantes pour classer le prosulfocarbe comme reprotoxique, mais des marges importantes ont été prises pour établir la dose maximale acceptable pour l'opérateur (AOEL). Cette dose est, en effet, très faible, 0,007 mg/kg p.c./j.

Tableau 6. Valeurs toxicologiques de référence pour le PROSULFOCARBE.

	Exposition aiguë	Exposition chronique	
	ARfD (mg/kg pc)	DJA (mg/kg pc/j)	AOEL (mg/kg pc/j)
Voie orale	0,1	0,005	0,007

Le prosulfocarbe est un herbicide présent dans 16 PPP autorisés en France. Il montre une toxicité aiguë modérée par voie orale et un potentiel de sensibilisation cutanée. En revanche, il présente une toxicité à court et à long terme par voie orale affectant principalement le foie et les reins consistant en une augmentation du poids de ces organes et des changements histopathologiques. Aucun classement pour la cancérogénicité ni pour la mutagénicité ni pour la reprotoxicité n'est attribué au prosulfocarbe mais de faibles doses toxicologiques de référence lui ont été attribuées. Il n'est pas classé comme perturbateur endocrinien.

RÉFÉRENCES

- [1] EPHY-ANSES : <https://ephy.anses.fr>
- [2] C.E. (2008). Règlement (CE) no 1272/2008 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2008 relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges, modifiant et abrogeant les directives 67/548/CEE et 1999/45/CE et modifiant le règlement (CE) no1907/2006.
- [3] European Commission (2016). Commission staff working document – Impact assessment. Defining criteria for identifying endocrine disruptors in the context of the implementation of the plant protection products regulation and biocidal products regulation. Main Report. Brussels, European Commission.
https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/endocrine_disruptors/docs/2016_impact_assessment_en.pdf
- [4] Conclusion concernant l'examen de l'évaluation des risques pesticides de la substance active prosulfocarbe, par EFSA (approuvée 27 juillet 2007) :
<https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/rn-111>
- [5] Projet de rapport d'évaluation (DAR) : Évaluation initiale des risques fournie par l'État membre rapporteur Suède pour la substance active existante PROSULFOCARB, mars 2006 :
<https://www.efsa.europa.eu/en/consultations/call/public-consultation-active-substance-prosulfocarb>
- [6] Rapport d'examen de la substance active prosulfocarbe en vue de son inscription à l'annexe I de la directive 91/414 / CEE (2007) :
https://ec.europa.eu/food/plant/pesticides/eu-pesticides-database/active-substances/?event=as.details&as_id=711

GLYPHOSATE

FICHE SIGNALÉTIQUE

N°CAS : 1071-83-6

N°CE : 213-997-4

Famille chimique : acide aminé (phosphonoglycine)

Autorisations PPP en France [1]:

- ✓ 24 PPP
- ✓ Famille d'usage : herbicide
- ✓ Usages autorisés : le traitement de désherbage se fait avant la mise en culture ou après installation des grandes cultures, des cultures légumières, des cultures fruitières (sauf pour la banane, les fruits à noyau et le kiwi) et de vigne. Le désherbage par le glyphosate est autorisé également pour les cultures installées du blé et de l'orge (par contre, il n'est pas autorisé pour l'orge de malterie et de brasserie, ni pour la production de semences) [1].

Les spécialités commerciales homologuées en France se présentent sous forme solide (granulés dispersibles dans l'eau) ou liquide (solutions aqueuses ou concentrés solubles contenant aussi des agents tensio-actifs). Les produits liquides renferment le plus souvent un dérivé du glyphosate, le sel d'isopropylamine, très soluble dans l'eau. Dans certaines spécialités, d'autres herbicides peuvent être également présents (Fiche toxicologique INRS 2019).

CLASSIFICATION EUROPÉENNE

Le glyphosate est inscrit à l'annexe VI (CE) No 1272/2008, mais il n'est pas classé cancérigène, ni mutagène, ni reprotoxique [2]. Par contre, il est classé par le centre international de recherche sur le cancer (CIRC) dans le groupe 2A comme substance probablement cancérigène pour l'homme [3]. Le glyphosate est par ailleurs classé en catégorie 1 comme irritant oculaire (H318 : substance provoquant des lésions oculaires graves).

Dans la stratégie communautaire concernant les perturbateurs endocriniens, le glyphosate ne fait pas partie des substances considérées comme perturbateurs endocriniens [4,5]. En revanche, la commission d'évaluation des définitions d'un perturbateur endocrinien l'a classé en perturbateur endocrinien de catégorie II (perturbateur endocrinien suspecté) dans l'option 3 de cette évaluation [6].

DANGERS SANITAIRES SUSPECTÉS OU CONFIRMÉS [7-12]

➤ *Exposition aiguë*

Une faible toxicité aiguë a été observée lorsque le glyphosate était administré par voie orale, cutanée ou respiratoire ; aucune irritation cutanée ou potentiel allergisant cutané n'a été associé à la substance active. Par contre, une irritation oculaire par le glyphosate a été observée chez le lapin.

Concernant la toxicité pour l'homme, l'exposition aiguë aux préparations à base de glyphosate engendre, en général, une irritation de la peau et des muqueuses. De nombreux cas d'intoxication aiguë par ingestion sont décrits dans certaines études, dont plusieurs d'évolution fatale. L'ingestion volontaire ou accidentelle de la préparation concentrée provoque rapidement ou après une période de latence de quelques heures, des troubles digestifs, une hypoxie modérée (chute de l'oxygène dans le sang) mais pouvant être suivie d'œdème pulmonaire, hypotension, état de choc, insuffisance rénale, atteinte hépatique, coma parfois convulsif.

Lors de la projection oculaire, des larmoiements, douleurs oculaires, troubles de la vision, érythème conjonctival ont été observés. Plusieurs cas de kératite ont été signalés après projection de la préparation non diluée.

➤ **Exposition subchronique et chronique**

EFFETS NON CMR, NON PERTURBATEURS ENDOCRINIENS

Les études subchroniques et chroniques du glyphosate administré par voie orale ont observé une toxicité considérée comme faible. Cependant, ces études montrent des effets toxicologiques sur :

- Glandes salivaires

Des études de court et de long terme chez le rat et la souris ont montré une fréquence et une gravité accrues d'altération cellulaire dans les glandes parotides et submandibulaires après des expositions répétées au glyphosate.

- Tractus gastro-intestinal

Chez le rat, des selles molles et de la diarrhée, parfois associée à une réduction de la prise de poids ont été observées à des doses élevées dans des études à court terme, et qui sont dues probablement à une irritation du tractus gastro-intestinal. Au cours des études de long terme chez le rat, une inflammation et une hyperplasie de la muqueuse de l'estomac des deux sexes ont été observées. Des observations similaires ont été faites chez le chien.

- Autres organes cibles : les reins et le foie

Un poids accru des reins a été observé dans des études à court terme chez la souris mâle, ainsi qu'une augmentation des taux plasmatiques d'acides biliaires chez le rat. Dans des études de toxicité de 21 jours chez le rat Sprague Dawley, on a observé des atteintes de l'appareil urinaire : fréquence accrue de nécrose papillaire unilatérale (rein), d'hyperplasie urothéliale (uretère) et de dilatation rénale pelvienne. D'autres études sur le chien ont montré une diminution de la prise de poids, des signes gastro-intestinaux et une toxicité hépatique lors d'une exposition de courte durée.

Dans une étude de 90 jours réalisée chez le chien, on a observé une augmentation des enzymes hépatiques (phosphatase alcaline) chez les femelles. Dans une étude de 12 mois, une fréquence accrue des signes cliniques de toxicité et une augmentation du poids du foie et des reins chez les chiens mâles ont été observées. Dans une autre étude de 12 mois chez le chien, une atteinte tubulaire rénale avec présence de cellules épithéliales et de protéines dans les urines a été

observée chez les femelles. Dans une dernière étude de 12 mois chez le chien, des diminutions du phosphore plasmatique ont été observées (métabolisme rénal).

Chez l'homme, il n'existe pas de données permettant d'évaluer les effets du glyphosate après des expositions à court et à long terme, des dermatites de contact ont seulement été observées après des expositions cutanées répétées.

En 2016, il a été proposé par certains états membres de l'UE de classer le glyphosate dans la catégorie STOT RE 2, H373 (peut causer des lésions aux organes en cas d'exposition prolongée ou répétée) en raison d'une surmortalité chez la lapine gravide. Le Comité d'évaluation des risques (Risk assessment committee – RAC) n'a pas retenu ce classement en raison des circonstances particulières où cette surmortalité avait été observée.

EFFETS CANCÉROGÈNES

Aucun signe de cancérogénicité dans les études à long terme chez le rat n'a été détecté. Chez la souris, le traitement au glyphosate était associé à une augmentation marginale de la fréquence d'adénomes tubulo-stromaux unilatéraux dans les ovaires, mais seulement à la dose limite d'essai. Ainsi, une étude sur des souris albinos suisses a montré une augmentation statistiquement significative de l'incidence des lymphomes malins à des doses dépassant la dose limite.

Dans le rapport CLH, administré par l'Agence européenne des produits chimiques (ECHA) et publié en 2016, aucune classification de danger pour la cancérogénicité n'est apparue justifiée pour le glyphosate selon les critères CLP.

De même, l'ARLA n'a considéré aucune des tumeurs observées comme étant liée au traitement au glyphosate dans sa réévaluation de 2015 (PRVD2015-01). Ainsi, la conclusion de la réévaluation scientifique publiée en 2017 concernant la cancérogénicité du glyphosate, telle qu'énoncée dans le PRVD2015-01, demeure inchangée.

Par contre, le CIRC a publié un résumé de son évaluation, classant le glyphosate comme « probablement cancérogène pour l'homme » (groupe 2A).

Concernant la toxicité du glyphosate sur l'homme, une cohorte « Agricultural Health Study », mise en place aux USA, a montré une augmentation du risque d'apparition de certaines hémopathies chez les agriculteurs les plus exposés et chez ceux exposés pendant de longues périodes. Ainsi, plusieurs risques ont été observés chez des sujets exposés à des combinaisons de pesticides tels que des herbicides atrazines et glyphosate.

Cependant, ces observations pourraient être liées à l'effet d'autres agents cancérogènes potentiels associés à l'activité agricole. Par conséquent, aucune conclusion définitive ne peut être rendue actuellement.

L'EFSA explique la différence de classement du glyphosate entre les agences européennes et le CIRC par plusieurs éléments.

Le premier est le fait que le CIRC a étudié à la fois la substance active et les préparations commerciales tandis que les procédures européennes d'approbation ne considèrent que la substance active. Les évaluateurs européens ont reconnu que la toxicité des préparations devait également être examinée d'autant plus que certaines études de génotoxicité sur celles-ci

rapportaient des résultats positifs *in vitro* et *in vivo*. Ainsi, l'EFSA a conclu que l'on ne pouvait pas classer la substance active comme cancérigène mais que la toxicité à long terme, la cancérogénicité, la reprotoxicité et le caractère perturbateur endocrinien des formulations pour préparations commerciales devaient être évalués.

Le deuxième élément est la différence d'analyse statistique des résultats des études de carcinogénèse et l'utilisation des données témoins historiques des laboratoires.

Enfin, considérant l'abondance des données disponibles concernant le glyphosate, les évaluateurs européens ont considéré comme appropriée l'approche décisionnelle du poids de la preuve, ici insuffisant.

EFFETS MUTAGÈNES

Le potentiel mutagène du glyphosate a été évalué dans de très nombreux tests *in vitro* et *in vivo*, qui n'ont pas montré d'effets génotoxiques.

EFFETS REPROTOXIQUES

Les paramètres de reproduction et de fertilité n'ont pas été affectés par l'administration de glyphosate. Dans trois études de toxicité bigénérationnelles chez le rat, la toxicité pour la reproduction a été constatée seulement à une dose supérieure à la dose limite d'essai, et s'est traduite par une diminution de la taille de la portée, sans augmentation du nombre de ratons mort-nés par portée. Il n'y a aucun effet sur l'accouplement, la gestation, les indices de fertilité, les paramètres du sperme ou la performance de reproduction. Cependant, une augmentation du nombre moyen de cycles œstraux (génération P) et une diminution de la durée moyenne du cycle œstral (génération F0 et F1) chez les femelles ont été observées à la dose limite.

La toxicité pour le développement a été observée seulement à la dose limite d'essai ou à une dose supérieure. Des effets sur le développement tels qu'une ossification retardée et une incidence accrue d'anomalies squelettiques, ont été observées chez le rat, mais pour des doses entraînant une toxicité maternelle.

Les lapines gravides se sont révélées particulièrement sensibles à l'administration de glyphosate. Les effets sur le développement étaient associés à une toxicité maternelle sévère, incluant des décès maternels. Finalement, l'observation des malformations cardiovasculaires chez les lapins a tout de même été considérée comme un effet important dans cette étude, bien que la toxicité maternelle se soit manifestée à la même dose.

EFFETS PERTURBATEURS ENDOCRINIENS

Dans les études à court terme, une diminution du nombre de spermatozoïdes a été constatée chez le rat dans les groupes exposés pour lesquels une analyse du sperme a été réalisée (les trois doses les plus élevées) et une augmentation du poids des testicules a été observée aux doses les plus élevées. Cependant, aucun effet n'a été noté pour les autres paramètres associés aux spermatozoïdes examinés. La durée du cycle œstral était également un peu plus longue (5,4 jours par rapport à 4,9 jours) chez les femelles ayant reçu des doses élevées.

Dans une étude de 90 jours chez le chien, une diminution du poids des ovaires a été observée chez les femelles. Une étude de 12 mois chez le chien a montré une fréquence accrue, liée à la dose, de nodules lymphoïdes dans l'épididyme et une diminution du poids de l'hypophyse chez les mâles.

Dans trois études de toxicité à long terme chez le rat, les doses élevées dépassaient la limite d'essai ou y étaient égales, ce qui réduit la portée de leurs résultats. A ces doses, une diminution et/ou une absence de sperme dans l'épididyme, une dégénérescence des tubules séminifères, une augmentation du poids des testicules et d'autres effets testiculaires ont été observés chez les mâles, tandis que chez les femelles, on constatait une augmentation du nombre de cas d'hyperplasie des glandes mammaires.

Tableau 7. Valeurs toxicologiques de référence pour le GLYPHOSATE.

	Exposition aiguë	Exposition chronique	
	ARfD (mg/kg pc)	DJA (mg/kg pc/j)	AOEL (mg/kg pc/j)
Voie orale	0,5	0,5	0,1

Le glyphosate est un herbicide présent dans 24 PPP autorisés en France. Il entraîne principalement des lésions oculaires graves en cas d'exposition aiguë et les préparations sont en général irritantes voire caustiques pour la peau. En dehors d'une ingestion volontaire ou accidentelle de la préparation concentrée, le glyphosate présente une toxicité faible à court et à long terme par voie orale mais il peut affecter les glandes salivaires et le tractus gastro-intestinal et d'autres organes à des doses très élevées. Les caractères CMR et perturbateur endocrinien sont controversés vis-à-vis des préparations commerciales. L'approbation du glyphosate a été renouvelée en 2017 en Europe, mais doit être réexaminée en 2022.

RÉFÉRENCES

- [1] EPHY-ANSES : <https://ephy.anses.fr>
- [2] C.E. (2008). Règlement (CE) no 1272/2008 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2008 relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges, modifiant et abrogeant les directives 67/548/CEE et 1999/45/CE et modifiant le règlement (CE) no1907/2006.
- [3] Monographie du CIRC sur l'évaluation des risques cancérigènes du glyphosate pour l'homme ; Volume 112 : <https://publications.iarc.fr/549>
- [4] Final Review report for the active substance glyphosate finalised in the Standing Committee on Plants, Animals, Food and Feed at its meeting on 9 November 2017 in view of the renewal of the approval of glyphosate as active substance in accordance with Regulation (EC) No 1107/2009 : <https://ec.europa.eu/food/plant/pesticides/eu-pesticides-database>

- [5] Examen par les pairs de l'évaluation des risques liés aux pesticides sur les propriétés de perturbation endocrinienne potentielles du glyphosate (EFSA, 2017) : <https://www.efsa.europa.eu/fr/efsajournal/pub/4979>
- [6] European Commission (2016). Commission staff working document – Impact assessment. Defining criteria for identifying endocrine disruptors in the context of the implementation of the plant protection products regulation and biocidal products regulation. Main Report. Brussels, European Commission. https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/endocrine_disruptors/docs/2016_impact_assessment_en.pdf
- [7] Conclusion sur l'examen de l'évaluation des risques liée à la substance active glyphosate par l'EFSA (approuvée le 30 octobre 2015) : <https://www.efsa.europa.eu/fr/efsajournal/pub/4302>
- [8] Rapport CLH Proposition de classification et d'étiquetage harmonisés pour Glyphosate basée sur le règlement (CE) n ° 1272/2008 (règlement CLP), annexe VI, partie 2 (2016) : <https://echa.europa.eu/fr/registry-of-clh-intentions-until-outcome/-/dislist/details/0b0236e18094256d>
- [9] Document de consultation par l'ARLA : Projet de décision de réévaluation (PRVD2015-01) de glyphosate (2015) : <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/securite-produits-consommation/pesticides-lutte-antiparasitaire/public/consultations/decisions-reevaluation/2015/glyphosate/document.html>
- [10] Décision de réévaluation (RVD2017-01) par l'ARLA - Glyphosate (2017) : <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/securite-produits-consommation/rapports-publications/pesticides-lutte-antiparasitaire/decisions-mises-jour/decision-homologation/2017/glyphosate-rvd-2017-01.html>
- [11] Fiche toxicologique du glyphosate (n°273) publiée par l'INRS en 2019 : https://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX_273
- [12] Rapport final d'examen du glyphosate en vue du renouvellement de l'approbation du glyphosate en tant que substance active conformément au règlement (CE) no 1107 / 2009 (2017) : <https://ec.europa.eu/food/plant/pesticides/eu-pesticides-database>

FICHE SIGNALÉTIQUE

N°CAS : 133-07-3

N°CE : 205-088-6

Famille chimique : Dicarboximide

Autorisations PPP en France [1]:

- ✓ 57 PPP
- ✓ Famille d'usage : fongicide
- ✓ Usages autorisés : seulement pour le traitement de la partie aérienne de la vigne.

CLASSIFICATION EUROPÉENNE

Le folpet est actuellement classé comme substance susceptible de provoquer le cancer de catégorie 2 (H351) [2]. Par contre aucune classification pour la reprotoxicité ni pour la mutagénicité n'est proposée. Il n'est pas considéré comme perturbateur endocrinien malgré son classement en PE catégorie 2 [3].

DANGERS SANITAIRES SUSPECTÉS OU CONFIRMÉS [4-9]

➤ *Exposition aiguë*

Le Folpet présente une faible toxicité aiguë par voie orale pour les rats et les souris et pour les lapins par voie cutanée. Une toxicité aiguë légère à modérée a été observée chez les rats exposés au folpet par inhalation. Par conséquent, le folpet est classé comme substance « nocive par inhalation » de catégorie 4 (H332) selon le règlement CLP.

Le Folpet n'est pas irritant pour la peau, mais il était légèrement à sévèrement irritant pour les yeux dans plusieurs essais chez le lapin, conduisant à un classement en catégorie 2 H319 « provoque une sévère irritation des yeux ».

De plus, des études de toxicité aiguë sur le cobaye ont montré que le folpet peut provoquer une allergie cutanée et de ce fait, il est classé en catégorie 1 H317 « peut provoquer une allergie cutanée ».

➤ *Exposition subchronique*

EFFETS NON CMR, NON PERTURBATEURS ENDOCRINIENS

Dans les études d'exposition à court terme chez le rat, la souris et le chien par voie orale, une diminution de la prise alimentaire et une réduction du poids ont été observées.

Il est possible que cet effet soit dû à une atteinte du tractus gastro-intestinal. En effet, suite à une exposition de souris et de rats à des doses répétées (durant plusieurs semaines) par voie orale, des effets toxiques ont été observés au site de contact avec une irritation sévère des muqueuses (hyperkératose/acanthose, œdème, ulcération) et des réponses régénératives intenses conduisant à des modifications des tissus : augmentation de la prolifération et de la

taille des cellules. L'irritation gastro-intestinale ciblait principalement l'estomac chez le rat et les régions proximales de l'intestin grêle chez la souris.

Une étude de toxicité par inhalation à des doses répétées chez le rat durant 28 jours a également montré une transformation cellulaire de la muqueuse (métaplasie épidermoïde) du larynx, produite à la dose la plus faible testée. Des lésions de la muqueuse nasale, de la trachée et des voies respiratoires étaient également évidentes à des doses plus élevées. Selon l'évaluation en cours pour le renouvellement de l'autorisation du Folpet, ces effets devraient conduire à le classer comme toxique pour un organe cible en cas d'expositions répétées.

Chez l'homme, les produits à base de folpet ont entraîné des effets adverses chez les travailleurs agricoles, principalement des phénomènes irritatifs affectant la peau, les yeux et la sphère respiratoire : œdème de la face, rash cutané, phlyctènes, conjonctivite, rhinite, douleurs oro-pharyngées, toux, gêne respiratoire, voire bronchospasme. Par ailleurs, des nausées, vomissements, douleurs abdominales et diarrhées peuvent survenir en cas d'ingestion massive. Les organes reproducteurs mâles, la thyroïde et le système lymphatique et hématopoïétique, sont des cibles supplémentaires de toxicité de folpet, d'après des études de courte durée sur les chiens.

➤ **Exposition chronique**

EFFETS CANCÉROGÈNES

En exposition chronique, on retrouve les effets agressifs du folpet sur les muqueuses de l'exposition à court terme.

Chez le rat et la souris, une exposition alimentaire chronique au folpet a entraîné une irritation de l'œsophage (hyperkératose), ainsi que de l'estomac et du duodénum avec transformation tissulaire comme ulcération ou érosion puis phénomène de régénération excessif avec épaissement des tissus : hyperkératose, acanthose. Ces phénomènes aboutissent à une augmentation de l'incidence des hyperplasies, des adénomes et finalement des cancers : adénocarcinomes de l'intestin grêle (principalement dans le duodénum mais aussi le jéjunum). Au cours d'expositions professionnelles répétées, de nombreuses publications ont prouvé que de l'eczéma, des conjonctivites et des rhinites allergiques et de l'asthme, observés chez les travailleurs, peuvent être liés à l'exposition au folpet.

EFFETS REPROTOXIQUES

Le Folpet n'a pas causé d'effets indésirables sur la fertilité ou la reproduction chez le rat sur deux générations. Par contre, des effets sur le système reproducteur mâle ont été observés chez le chien après administration orale répétée de folpet à des doses approchant ou dépassant la dose limite.

Concernant la toxicité pour le développement, deux études chez le rat ont montré des malformations des côtes et un défaut d'ossification même à des doses où aucune toxicité n'est observée chez la femelle gestante. Chez le lapin, le folpet a également provoqué des retards d'ossification fœtale et des malformations cérébrales (hydrocéphalie) mais à des doses toxiques pour la mère. Il a été supposé que les effets observés sur les fœtus étaient induits par la toxicité gastro-intestinale maternelle, produisant un déséquilibre grave des nutriments atteignant les

foetus en développement et produisant une altération générale du développement comme effet secondaire.

Finalement, la réévaluation scientifique du folpet publiée en 2020 par l'ARLA au Canada n'a pas entraîné de modification aux valeurs de référence établies aux fins de l'évaluation des risques pour la santé humaine de 2018 [8].

Tableau 8. Valeurs toxicologiques de référence pour le FOLPET.

	Exposition aiguë	Exposition chronique	
	ARfD (mg/kg pc)	DJA (mg/kg pc/j)	AOEL (mg/kg pc/j)
Voie orale	0,2	0,1	0,1

Le folpet est un fongicide contenu dans 57 PPP autorisés en France. Il peut entraîner une toxicité par inhalation, une irritation des yeux et une sensibilisation cutanée suite à une exposition aiguë.

Le folpet présente une toxicité à court et à long terme par voie orale affectant le tractus gastro-intestinal principalement. Il est également suspecté d'être cancérigène et perturbateur endocrinien.

RÉFÉRENCES

- [1] EPHY-ANSES : <https://ephy.anses.fr/>
- [2] C.E. (2008). Règlement (CE) no 1272/2008 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2008 relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges, modifiant et abrogeant les directives 67/548/CEE et 1999/45/CE et modifiant le règlement (CE) no1907/2006.
- [3] European Commission (2016). Commission staff working document – Impact assessment. Defining criteria for identifying endocrine disruptors in the context of the implementation of the plant protection products regulation and biocidal products regulation. Main Report. Brussels, European Commission.
https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/endocrine_disruptors/docs/2016_impact_assessment_en.pdf
- [4] Conclusion sur l'examen de l'évaluation des risques liée à la substance active folpet (approuvée le 4 juin 2009) : <https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/rn-297>
- [5] Rapport pour projet du renouvellement d'évaluation de risques liés au folpet préparé conformément au règlement de la commission (EC) N° 1107/2009 (2018) : <https://www.efsa.europa.eu/en/consultations/call/180417-0>

- [6] Document de consultation par l'ARLA : Projet de décision de réévaluation (PRVD2018-05) de folpet (2018) :
<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/securite-produits-consommation/pesticides-lutte-antiparasitaire/public/consultations/decisions-reevaluation/2018/folpet/document.html>
- [7] Fiche toxicologique du folpet (n°281) publiée par l'INRS en 2011 :
https://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX_281§ion=generalites
- [8] Décision de réévaluation (RVD2020-02) par l'ARLA : Folpet et préparations commerciales connexes à usage agricole (2020) :
<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/securite-produits-consommation/rapports-publications/pesticides-lutte-antiparasitaire/decisions-mises-jour/decision-reevaluation/2020/folpet.html>
- [9] Rapport d'examen du folpet pour son inscription à l'annexe I de la directive 91/414/CEE (2008) :
https://ec.europa.eu/food/plant/pesticides/eu-pesticides-database/active-substances/?event=as.details&as_id=742

FICHE SIGNALÉTIQUE

N°CAS : 137-30-4

N°CE : 205-288-3

Famille chimique : dithiocarbamates (même famille que mancozèbe)

Autorisations PPP en France [1]:

- ✓ 3 PPP
- ✓ Famille d'usage : fongicide
- ✓ Usages autorisés : traitement des parties aériennes de l'amandier, des fruits à pépins, des pêchers et des abricotiers

CLASSIFICATION EUROPÉENNE

Le Ziram est inscrit à l'annexe VI (CE) No 1272/2008 [2]. Il est classé en catégorie 4 pour sa toxicité aiguë par voie orale (classé nocif en cas d'ingestion – H302) et en catégorie 2 par voie respiratoire (H330 : mortel par inhalation), en catégorie 1 par contact oculaire (H318 : provoque des lésions oculaires graves) et en catégorie 1 pour ses effets allergisants cutanés (H317 : peut provoquer une allergie cutanée).

Aucun classement en revanche pour la cancérogénicité ni pour la mutagénicité ni pour la reprotoxicité n'est attribué à cette substance. Le Ziram n'est pas cité comme substance perturbatrice du système endocrinien dans la stratégie communautaire en 2004 et 2007. Il n'a pas été classé par la commission d'évaluation des définitions d'un perturbateur endocrinien dans l'option 3 de cette évaluation [3].

La date de fin d'approbation étant le 30 avril 2022, un rapport d'évaluation pour son renouvellement a été produit par l'Italie et Malte comme Etats Membres rapporteur et corapporteur respectivement. Cette évaluation a été soumise à consultation publique en juillet et août 2018 sur le site de l'EFSA. L'EFSA n'a pas encore rendu publiques les conclusions de la revue de cette évaluation par les pairs et les états membres qui doivent suivre cette consultation [4].

Au niveau extra-européen, on peut noter que l'homologation du Ziram dans ses utilisations agricoles a été supprimée en 2016 par Santé Canada en raison des risques pour la santé humaine que présente cette substance. Cette décision a été confirmée en 2018 après examen des commentaires et nouvelles données produites [5].

DANGERS SANITAIRES SUSPECTÉS OU CONFIRMÉS [3-5]

➤ *Exposition aiguë*

Le Ziram, étudié chez le rat, présente une toxicité aiguë par voie orale et surtout par voie respiratoire avec irritation sévère pouvant être mortelle. La toxicité aiguë par voie orale se manifestait chez le rat par les signes suivants : horripilation, diarrhée, léthargie, diminution du rythme respiratoire, ataxie quelle que soit la dose d'exposition.

Il est également très irritant pour les yeux et peut provoquer des lésions oculaires graves et le contact cutané peut provoquer une allergie.

➤ **Exposition subchronique**

EFFETS NON CMR, NON PERTURBATEURS ENDOCRINIENS

Globalement, le foie, l'épithélium gastrique (EFSA) ainsi que la thyroïde, le sang et le système nerveux (Santé Canada) sont les organes atteints chez les diverses espèces animales.

Après des expositions répétées sur une courte période (lapin et rongeurs), une diminution de poids et de la consommation alimentaire, ainsi qu'une hépatotoxicité ont été observées.

Après des expositions répétées sur une période plus longue (90 jours), les troubles suivants ont été observés chez la souris et/ou chez le rat : réduction du poids de la rate avec hématopoïèse extra-médullaire, hyperkératose et hyperplasie de l'épithélium gastrique, modifications cellulaires dégénératives dans le foie et les reins.

Chez le chien, sur 90 jours, on a observé une réduction de la prise de poids, une réduction du poids des ovaires, une augmentation de la cholestérolémie. Aux doses plus élevées, on a observé des troubles neurologiques (convulsions, tremblements) et une atteinte hépatique plus sévère. Ces effets se sont aggravés lorsque les expositions répétées ont été prolongées pendant un an et des troubles hématologiques, ainsi que des modifications dégénératives du testicule et de l'épididyme se sont ajoutées.

➤ **Exposition chronique**

EFFETS MUTAGÈNES

À partir des résultats des mêmes études, les conclusions des évaluations européennes et canadiennes sont différentes. Pour les états membres de l'UE évaluateurs, Italie et Malte, les résultats montrant des propriétés mutagènes du Ziram ne sont pas probants tandis que Santé Canada conclut à la mutagénicité de la substance.

EFFETS CANCÉROGÈNES

La discordance des conclusions sur la cancérogénicité du Ziram est la même que précédemment. Pour Santé Canada, les effets de l'exposition chronique par voie orale au Ziram chez le rat ont indiqué que cette substance causait des tumeurs et des lésions pré-néoplasiques de la thyroïde. Pour les états membres évaluateurs de l'UE, les lésions observées n'étaient pas suffisamment probantes.

EFFETS REPROTOXIQUES

On observe encore une disparité des conclusions de l'évaluation portant sur les mêmes études faites chez le rat et le lapin. Pour Santé Canada, les résultats des essais montrent une diminution de performances reproductives (stérilité masculine, résorptions et pertes implantatoires) et une tératogénicité (signes de malformations) ce qui a conduit l'agence à considérer le Ziram comme reprotoxique. Pour les évaluateurs européens, les résultats n'étaient, là encore, pas suffisamment probants.

Tableau 9. Valeurs toxicologiques de référence pour le ZIRAM

	Exposition aiguë	Exposition chronique	
	ARfD (mg/kg pc)	DJA (mg/kg pc/j)	AOEL (mg/kg pc/j)
Voie orale	0,08	0,006	0,015

Actuellement en cours de réévaluation en vue du renouvellement de son approbation, le Ziram est un fongicide contenu dans 3 PPP autorisés en France.

Sa toxicité lors d'une exposition aiguë concerne les voies respiratoires et les yeux. C'est également un allergisant cutané. Lors d'expositions répétées, les organes affectés sont le foie, la thyroïde, le sang (hématopoïèse) et le système nerveux.

Il n'est pas reconnu en Europe comme cancérigène, mutagène ni reprotoxique.

RÉFÉRENCES

- [1] EPHY-ANSES : <https://ephy.anses.fr/>
- [2] C.E. (2008). Règlement (CE) no 1272/2008 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2008 relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges, modifiant et abrogeant les directives 67/548/CEE et 1999/45/CE et modifiant le règlement (CE) no1907/2006.
- [3] European Commission (2016). Commission staff working document – Impact assessment. Defining criteria for identifying endocrine disruptors in the context of the implementation of the plant protection products regulation and biocidal products regulation. Main Report. Brussels, European Commission.
https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/endocrine_disruptors/docs/2016_impact_assessment_en.pdf
- [4] EFSA : Rapport d'évaluation pour le renouvellement de l'approbation de la substance active Ziram. <https://www.efsa.europa.eu/fr/search?s=zirame>
- [5] ARLA – Santé Canada. Décision de réévaluation de Zirame et préparations commerciales connexes destinées à des utilisations agricoles RVD 2018-39 et RVD 2016-06.
<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/securite-produits-consommation/rapports-publications/pesticides-lutte-antiparasitaire/decisions-mises-jour/decision-reevaluation.html>

S-MÉTOLACHLORE

FICHE SIGNALÉTIQUE

N°CAS : 87392-12-9

N°CE : 618-004-1

Famille chimique : Chloroacetanilide

Autorisations PPP en France [1]:

- ✓ 12 PPP
- ✓ Famille d'usage : herbicide
- ✓ Usages autorisés : désherbage de maïs (en particulier le maïs doux), d'ananas, de betterave industrielle et fourragère, de canne à sucre, des Haricots écossés frais, de haricots et pois non écossés frais, de porte-graine, de soja, de sorgho et de tournesol.

CLASSIFICATION EUROPÉENNE

Le S-métolachlore est inscrit à l'annexe VI (CE) No 1272/2008 [2]. Il est classé comme sensibilisant cutané (H317), catégorie 1. Actuellement, aucun classement pour la cancérogénicité ni pour la mutagénicité ni pour la reprotoxicité n'est attribué à cette substance. Cependant, en vue du renouvellement de son approbation (novembre 2022), cette substance est en cours de réévaluation et le dossier pour son classement harmonisé est actuellement soumis à consultation (jusqu'en septembre 2021) avant d'être soumis au comité d'évaluation des risques (Risk Assessment Committee – RAC).

Par ailleurs, le S-métolachlore n'est pas cité comme substance perturbatrice du système endocrinien dans la stratégie communautaire en 2004 et 2007. Également, la commission d'évaluation des définitions d'un perturbateur endocrinien ne l'a pas classé en perturbateur endocrinien dans l'option 3 de cette évaluation [3].

DANGERS SANITAIRES SUSPECTÉS OU CONFIRMÉS [3-4]

➤ **Exposition aiguë**

Le S-métolachlore a présenté une faible toxicité aiguë lorsqu'il a été administré par voie orale, cutanée ou par inhalation. Il n'est pas un irritant pour la peau ou pour les yeux. Par contre, il a provoqué chez le cobaye une sensibilisation cutanée.

➤ **Exposition chronique et subchronique**

EFFETS NON CMR, NON PERTURBATEURS ENDOCRINIENS

○ Le foie

Des études de toxicité du S-métolachlore, par voie orale, de 90 et 28 jours chez le rat, ont montré une augmentation du poids du foie, tandis que l'histopathologie a révélé une légère hypertrophie centro-lobulaire hépatique et des inclusions hépatocytaires éosinophiles chez les mâles. Des modifications des paramètres biologiques hépatiques ont été également observées,

tels que l'augmentation des taux de cholestérol, de protéine, ou de l'activité des γ GT. Chez le chien, outre une augmentation du poids du foie, le principal effet a été une perte de poids corporel. Cet effet a conduit à considérer le chien comme l'espèce la plus sensible. Enfin, la toxicité hépatique après une exposition cutanée chez le lapin a confirmé que le foie était l'organe cible.

Dans une autre étude chronique chez le rat, une augmentation dose-dépendante des altérations focales hépatocellulaires et du taux de « foyers + carcinome » a été observée. D'autres observations ont indiqué que le S-métolachlore provoque une induction enzymatique dans le foie par un mode d'action similaire au phénobarbital. Des changements prolifératifs ont été observés dans les hépatocytes primaires du rat mais pas dans les hépatocytes humains primaires respectifs.

EFFETS CANCÉROGÈNES

Comme indiqué au début de ce chapitre, le S-Métolachlore n'est pas classé actuellement comme substance cancérogène. Dans le dossier de renouvellement de l'approbation en revanche, les données disponibles ont conduit les deux Etats Membres rapporteurs à proposer que le S-Métolachlore soit classé en Catégorie 2 ou 1B. Les éléments motivant cette proposition étaient les suivants : l'apparition, dose dépendante, de nodules néoplasiques et de carcinomes hépatocellulaires chez le rat, des adénomes des cellules folliculaires de la thyroïde également chez le rat femelle, une association entre exposition au S-Metolachlore et cancer du foie chez les agriculteurs d'une cohorte suivie pendant 10 ans aux Etats-Unis, des mécanismes possibles d'apparition de ces tumeurs.

EFFETS MUTAGÈNES

Le S-Métolachlore n'est pas actuellement classé comme mutagène et le dossier en cours d'évaluation pour le renouvellement, n'indique pas de données supplémentaires pouvant faire réviser cette absence de classement.

EFFETS REPROTOXIQUES

Le S-Métolachlore n'est pas classé actuellement pour la reprotoxicité.

Le dossier de réévaluation n'indique pas de données pouvant conduire à un classement vis-à-vis de la fertilité et pointe un manque d'études sur ce sujet.

Concernant la tératogénicité, des études chez le rat exposé ont observé des anomalies de l'ossification des fœtus avec une incidence dose-dépendante et une réduction du poids des petits. Chez le lapin, certaines malformations sont survenues également plus souvent dans le groupe exposé que dans le groupe témoin (fentes palatines, déformations des pattes, ainsi qu'un retard de développement du poids corporel des petits, hydrocéphalie). Un classement pour la tératogénicité est donc proposé. Étant donné que ces effets se sont produits en présence de toxicité maternelle, la catégorie 2 (H361d) pourrait être proposée.

EFFETS PERTURBATEURS ENDOCRINIENS

Le S-métolachlore a augmenté l'activité de l'aromatase (1,5 fois) dans les cellules et il a induit une faible activité anti-androgénique. Après une exposition prépubère de rats mâles, une

augmentation statistiquement significative de la concentration de testostérone sérique a été observée ainsi qu'une diminution statistiquement significative de l'âge de la séparation préputiale. De plus, une augmentation de l'estradiol et de la FSH et des altérations morphologiques de l'épithélium séminifère ont été observées. Cependant, les experts ont mentionné que toutes ces observations ne déclenchent pas une classification en tant que perturbateur endocrinien selon la réglementation.

Tableau 10. Valeurs toxicologiques de référence pour le S-METOLACHLORE.

	Exposition aiguë	Exposition chronique	
	ARfD (mg/kg pc)	DJA (mg/kg pc/j)	AOEL (mg/kg pc/j)
Voie orale	Sans objet	0,1	0,15

Le s-métolachlore est un herbicide présent dans 13 PPP autorisés en France. Il montre une faible toxicité aiguë. Cependant, il est classé en tant que sensibilisant cutané en catégorie 1. De plus, une toxicité à court et à long terme par voie orale a été confirmée. Ceci touche principalement le foie et les paramètres biochimiques qui y sont liés. Le s-métolachlore ne présente pas un classement pour la cancérogénicité ni pour la mutagénicité. Par contre, une classification pour la reprotoxicité a été proposée mais n'est pas encore confirmée. En revanche, le s-métolachlore n'est pas classé comme perturbateur endocrinien malgré quelques effets observés chez le rat et la souris sur les hormones de la reproduction.

RÉFÉRENCES

- [1] EPHY-ANSES : <https://ephy.anses.fr>
- [2] C.E. (2008). Règlement (CE) no 1272/2008 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2008 relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges, modifiant et abrogeant les directives 67/548/CEE et 1999/45/CE et modifiant le règlement (CE) n°1907/2006.
- [3] European Commission (2016). Commission staff working document – Impact assessment. Defining criteria for identifying endocrine disruptors in the context of the implementation of the plant protection products regulation and biocidal products regulation. Main Report. Brussels, European Commission.
https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/endocrine_disruptors/docs/2016_impact_assessment_en.pdf
- [4] Rapport d'évaluation (Allemagne, France) pour le renouvellement de l'approbation de la substance active S-métolachlore préparé conformément au règlement (CE) n°844/2012 de la Commission, septembre 2018 :
<https://www.efsa.europa.eu/en/consultations/call/181129-1>

MÉTIRAME

FICHE SIGNALÉTIQUE

N°CAS : 9006-42-2

N°CE : 618-430-8

Famille chimique : Carbamate

Autorisations PPP en France [1]:

- ✓ 14 PPP
- ✓ Famille d'usage : fongicide
- ✓ Usages autorisés : traitement de la partie aérienne de pomme de terre, de tomate et de vigne.

CLASSIFICATION EUROPÉENNE

Le métirame n'est pas inscrit à l'annexe VI (CE) No 1272/2008 [2]. Il est classé en catégorie 1B pour ses effets allergisants cutanés (H317 : peut provoquer une allergie cutanée). Aucun classement pour la cancérogénicité ni pour la mutagénicité ni pour la reprotoxicité n'est attribué à cette substance. En outre, il n'est pas cité comme substance perturbatrice du système endocrinien dans la stratégie communautaire en 2004 et 2007. Par contre, le métirame est classé en catégorie I dans l'option 3 de l'évaluation d'impact des définitions d'un perturbateur endocrinien réalisée par la commission spécifique [3].

DANGERS SANITAIRES SUSPECTÉS OU CONFIRMÉS [4-7]

➤ **Exposition aiguë**

Toutes données confondues, le métirame a une très faible toxicité aiguë par voie orale, cutanée ou par inhalation. Il n'est pas non plus un irritant pour la peau ni pour les yeux. Par contre, une étude a montré que le métirame était sensibilisant pour la peau chez le cobaye en 1981.

➤ **Exposition chronique et subchronique**

EFFETS NON CMR NON PERTURBATEURS ENDOCRINIENS

Une exposition au métirame peut affecter principalement :

- Système nerveux périphérique

Deux études chez le rat, l'une de neurotoxicité en exposition subchronique (90 jours) et l'autre en exposition chronique de 2 ans, ont montré que le métirame peut provoquer une atrophie des muscles squelettiques. Les signes cliniques étaient une ataxie, des faiblesses des membres postérieurs, de la force de préhension et une réduction de la zone de myélinisation au niveau des nerfs sciatiques, cruraux et tibiaux chez le rat après une exposition subchronique.

○ Métabolisme biochimique

Des diminutions du nombre des globules rouges, de la créatininémie, du phosphate inorganique sanguin, de la calcémie, de la kaliémie et du magnésium sanguin ont été notées également. Les études de toxicité, par inhalation, à court terme chez le rat ont révélé une diminution de la prise de poids corporel et une augmentation des dépôts de pigments intra-alvéolaires ainsi que du poids moyen des poumons et de la trachée.

EFFETS CANCÉROGÈNES, MUTAGÈNES, REPROTOXIQUES

Aucune augmentation de l'incidence des tumeurs malignes par rapport au taux spontané de la souche animale utilisée n'a été observée. Cependant, les groupes d'animaux exposés à dose élevée présentaient une incidence plus élevée d'adénomes folliculaires bénins dans la thyroïde par rapport aux témoins.

Aucun effet sur les performances de reproduction ni sur la progéniture n'a été observé. Également, aucun changement notable n'était détecté au cours du développement de fœtus. Aucun effet mutagène n'a été observé.

EFFETS PERTURBATEURS ENDOCRINIENS

Une exposition pendant une courte ou moyenne période au métirame a provoqué une augmentation du poids de la thyroïde chez le rat. De plus, une modification des taux d'hormones thyroïdiennes (baisse de la thyroxine (T4) et une hausse de la triiodothyronine (T3)) a été observée chez le chien, le rat ainsi que la souris (étude de 3 mois), accompagnée parfois d'une légère hyperplasie thyroïdienne.

Une autre étude de 13 semaines sur le rat a montré une réduction de taux d'absorption d'iode dans la thyroïde. L'étude sur la souris a également démontré une hypertrophie et une vacuolisation mineure de l'épithélium folliculaire thyroïdien. Une étude améliorée sur deux générations de rats a montré également une modification des taux d'hormones thyroïdiennes et de la morphologie thyroïdienne.

Ainsi, le métirame remplit actuellement les critères d'un classement en perturbateur endocrinien. En vue du renouvellement de son approbation, en janvier 2022, l'Etat Membre rapporteur (Italie) a plutôt proposé de le classer en « toxique spécifique pour certains organes cibles par expositions répétées » (H373), l'organe en question étant la thyroïde.

Tableau 11. Valeurs toxicologiques de référence pour le METIRAME.

	Exposition aiguë	Exposition chronique	
	ARfD (mg/kg pc)	DJA (mg/kg pc/j)	AOEL (mg/kg pc/j)
Voie orale	Sans objet	0,03	0,016

Le métirame est un fongicide existant dans 14 PPP autorisés en France. Il peut entraîner une sensibilisation cutanée suite à une exposition aiguë. Il présente une toxicité à court et à long terme, de type perturbation endocrinienne, par voie orale et affectant principalement la thyroïde et son fonctionnement. Il peut provoquer aussi des atrophies musculaires et un affaiblissement des membres postérieurs et de force de préhension par atteinte des nerfs périphériques. Le métirame ne montre pas d'effet cancérigène, mutagène, ni reprotoxique. Il est présente les critères de classement en perturbateur endocrinien.

RÉFÉRENCES

- [1] EPHY-ANSES : <https://ephy.anses.fr>
- [2] C.E. (2008). Règlement (CE) no 1272/2008 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2008 relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges, modifiant et abrogeant les directives 67/548/CEE et 1999/45/CE et modifiant le règlement (CE) no1907/2006.
- [3] EU Impact assessment (2016). Screening of available evidence on chemical substances for the identification of endocrine disruptors according to different options in the context of an Impact Assessment. Specific Contract SANTE/2015/E3/SI2.706218. Final report. 2016.
https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/endocrine_disruptors/docs/2016_impact_assessment_study_en.pdf
- [4] Rapport complémentaire au projet de rapport d'évaluation sur la substance active metirame, préparé dans le cadre du règlement (CE) 1107/2009, novembre 2018 :
<https://www.efsa.europa.eu/en/consultations/call/180226>
- [5] Document de consultation par l'ARLA : Projet de décision de réévaluation (PRVD2014-03) de métirame (2014) :
<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/securite-produits-consommation/pesticides-lutte-antiparasitaire/public/consultations/decisions-reevaluation/2014/metirame/document.html>
- [6] Décision de réévaluation RVD2018-20, Métirame et préparations commerciales connexes :
<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/securite-produits-consommation/pesticides-lutte-antiparasitaire/public/consultations/decisions-reevaluation/2014/metirame/document.html>
- [7] Rapport d'examen final de la substance active métirame en vue de son inscription du à l'annexe I de la directive 91/414 / CEE (2005) :
https://ec.europa.eu/food/plant/pesticides/eu-pesticides-database/active-substances/?event=as.details&as_id=1385

FLUROCHLORIDONE

FICHE SIGNALÉTIQUE

N°CAS : 61213-25-0

N°CE : 262-661-3

Famille chimique : Pyrrolidone

Autorisations PPP en France [1]:

- ✓ 1 seul PPP : RACER ME
- ✓ Famille d'usage : herbicide
- ✓ Usages retirés : désherbage pour carotte, tomate, Graines protéagineuses, *plantes à parfum, aromatiques, médicinales et condimentaires (PPAMC)*.
- ✓ Usages autorisés : désherbage pour pomme de terre, tournesol, pour les plantes porte-graine (sur pois potager, pois de senteur, fenouil, aneth, chicorées bisannuelles et reine marguerite), plantes à parfum aromatiques et médicinales (*PPAM*) (sur livèche, Pyrèthre de Dalmatie, aneth, angélique, carvi, cerfeuil, coriandre, estragon, fenouil, persil).

CLASSIFICATION EUROPÉENNE

Le flurochloridone n'est pas classé comme présentant un risque cancérigène ni mutagène. En revanche, le Risk Assessment Committee (RAC) de l'ECHA a proposé de le classer comme substance reprotoxique (R1B-H360DF) dans son évaluation de 2018 [2]. Cette classification correspond à sa toxicité sur la fertilité et son caractère tératogène. L'état membre rapporteur (Espagne) et le RAC proposent également de le classer comme allergisant cutané de catégorie 1 (H317). Enfin, le flurochloridone a été classé, dans l'option 3 de classification, comme perturbateur endocrinien de catégorie 1 par la commission chargée de l'évaluation des définitions de PE [3]. L'approbation du flurochloridone prend fin en mai 2022.

DANGERS SANITAIRES SUSPECTÉS OU CONFIRMÉS [4-6]

➤ **Toxicité aiguë**

Le flurochloridone ne présente pas de toxicité aiguë notable qu'il soit administré par voie orale, cutanée ou respiratoire. Il ne provoque pas d'irritation des yeux ou de la peau.

En revanche, il est allergisant cutané comme le montre une étude chez les cobayes avec 100 % de réponse dans une étude réalisée par Arcelin. G en 2006.

➤ **Toxicité chronique**

EFFETS NON CMR NON PERTURBATEURS ENDOCRINIENS

Les études de toxicité chronique ont été conduites chez le rat, la souris, le chien et le lapin et des effets hépatiques, ainsi que sur le système hématopoïétique (fabrication des globules rouges) ont été observés, mais à des doses incompatibles avec une exposition humaine plausible.

EFFETS MUTAGÈNES

Les études réalisées in vitro ont suggéré un effet mutagène, mais qui a été finalement écarté par des études in vivo chez la souris dans une étude réalisée en 2012.

EFFETS CANCÉROGÈNES

L'augmentation de fréquence des carcinomes hépatiques observés chez la souris par rapport aux souris témoins n'était pas statistiquement significative. De plus, ces carcinomes n'ont été observés que chez le mâle. L'effet cancérigène a donc été écarté.

De même, l'effet cancérigène sur les glandes surrénales a été écarté, car l'augmentation de fréquence de ces tumeurs n'était pas significative et qu'aucune relation dose-réponse n'était observée.

EFFETS REPROTOXIQUES

○ Fertilité

La toxicité de la flurochloridone sur la fertilité a été confirmée dans l'étude réalisée par Wilcynski et Killinger en 1985*, dans laquelle une perturbation nette du cycle spermatogène a été observée à la dose testée de 56,1 mg/kg pc/jour. Ceci est soutenu par les résultats d'observation microscopique dans les testicules et les épидидymes. La dégénérescence des cellules germinales ainsi que la vacuolisation des cellules de Sertoli ont été considérées comme un marqueur de lésion dans les testicules. Une étude récente de 2018 suggère que la flurochloridone est directement toxique pour l'épididyme d'une part et que cette exposition altère la barrière hémato-testiculaire d'autre part. Cet effet serait en cause dans la réduction de la production de spermatozoïdes.

Ces effets observés chez le rat n'ont pas été observés dans les organes reproducteurs d'autres espèces dans les études de fertilité chez le lapin (1985)*, les singes (1985)*, le chien (1983)* ni les souris (1982, 1985)* mais les doses testées chez le lapin étaient faibles et chez le singe, les effets les plus sensibles n'ont pas été étudiés.

Les ovaires ont également été identifiés comme organes cibles chez les femelles, avec une augmentation de leur poids chez les rats et les souris.

○ Tératogénicité

Chez le rat, les effets observés du flurochloridone sur le fœtus étaient des avortements précoces, une diminution de poids et des malformations : œdème généralisé (anasarque), absence de fermeture de la paroi abdominale (omphalocèle), hernie diaphragmatique, anomalies du cœur et des gros vaisseaux, absence de descente des testicules, malposition des incisives et des ovaires, rétines plissées, malformations du squelette (anomalies des vertèbres cervicales).

Tableau 12. Valeurs toxicologiques de référence pour le FLUROCHLORIDONE.

	Exposition aiguë	Exposition chronique	
	ARfD (mg/kg pc)	DJA (mg/kg pc/j)	AOEL (mg/kg pc/j)
Voie orale	0,04	0,04	0,04

Le flurochloridone est un herbicide qui est autorisé dans un seul PPP en France. Il présente une faible toxicité aiguë, mais il peut être allergisant cutané.

Le flurochloridone est par ailleurs reprotoxique, il présente un risque possible d'altération de la fertilité en agissant sur les testicules et les épидидymes. Il a également des effets nocifs multiples sur le développement du fœtus, en particulier sur le cœur et les gros vaisseaux.

RÉFÉRENCES

- [1] EPHY-ANSES : <https://ephy.anses.fr>
- [2] 2018 ECHA – RAC Opinion : <https://echa.europa.eu/fr/registry-of-clh-intentions-until-outcome>
- [3] EU Impact assessment (2016). Screening of available evidence on chemical substances for the identification of endocrine disruptors according to different options in the context of an Impact Assessment. Specific Contract SANTE/2015/E3/SI2.706218. Final report. 2016. https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/endocrine_disruptors/docs/2016_impact_assessment_study_en.pdf
- [4] 2017 Rapport CLH : Proposition pour classement et étiquetage harmonisé du Flurochloridone, <https://echa.europa.eu/documents/10162/bb6dd3a2-09b9-15eb-dd09-3e7be535f5b7>
- [5] 2010 Conclusion sur l'examen de l'évaluation des risques pesticides de la substance active flurochloridone : <https://www.efsa.europa.eu/fr/efsajournal/pub/1869>
- [6] 2009 État membre rapporteur (Espagne) : Rapport complémentaire au projet de rapport d'évaluation sur la substance active flurochloridone, règlement (CE) n°33/2008 de la Commission : <https://www.efsa.europa.eu/en/consultations/call/public-consultation-active-substance-flurochloridone-additional>

TÉBUCONAZOLE

FICHE SIGNALÉTIQUE

N°CAS : 107534-96-3

N°CE : 403-640-2

Famille chimique : Triazole

Autorisations PPP en France [1]:

- ✓ 85 produits autorisés
- ✓ Famille d'usage : fongicide
- ✓ Usages autorisés : traitement de la partie aérienne et/ou traitement de semences de vigne, d'amandier, de cerisier, de châtaignier, de noisetier, de noyer, de pêcher, de prunier, de blé, de seigle, d'avoine, d'orge, des crucifères oléagineuses, des graines protéagineuses, de pois, des légumineuses potagères (sèches), d'asperge, des chicorées (production de racines), de choux à inflorescence, de choux pommés, de melon, de poireau, de lin, de porte-graine (graminées fourragères et à gazons, légumineuses fourragères, et PPAMC, Florales et Potagères) et de gazons de graminées.

CLASSIFICATION EUROPÉENNE

Le tébuconazole est inscrit à l'annexe VI (CE) No 1272/2008 [2]. En se basant sur ces effets neurotoxiques, une classification pour la toxicité aiguë avec H302 « Nocif ; Nocif en cas d'ingestion » a été proposée. Actuellement, aucun classement pour la cancérogénicité ni pour la mutagénicité n'est attribué à cette substance mais il est classé reprotoxique de catégorie 2 avec H361d (Susceptible de nuire à l'enfant à naître). La date d'expiration de son approbation étant le 31/08/2022, cette substance est en cours de réévaluation par l'ECHA et l'EFSA, aucun document de cette réévaluation n'étant encore disponible.

Par ailleurs, la commission d'évaluation des définitions d'un perturbateur endocrinien l'a classé en perturbateur endocrinien avéré (catégorie 1) dans l'option 3 de la définition [3].

DANGERS SANITAIRES SUSPECTÉS OU CONFIRMÉS [3-8]

➤ *Exposition aiguë*

Une toxicité orale faible à modérée a été observée chez le rat et la souris, suite à une exposition au tébuconazole. L'administration de doses orales élevées de cette substance chez les rats a induit une sédation, une démarche spastique, une respiration anormale, une coordination locomotrice perturbée et une émaciation.

Suite à un contact cutané, une trop faible toxicité a été observée pour conduire à un classement. Enfin, les études de toxicité par inhalation ne montrent aucun symptôme clinique même à des concentrations maximales de tébuconazole.

➤ **Exposition chronique et subchronique**

EFFETS NON CMR NON PERTURBATEURS ENDOCRINIENS

○ Le foie

Chez le rat, les expositions orales subchroniques au tébuconazole (études de 28 et 90 jours) ont montré une hépatomégalie (augmentation du poids du foie) et une induction enzymatique hépatique. Les études chez le chien ont montré également une légère sidérose (accumulation de pigments ferriques) et une augmentation des concentrations de cytochrome P-450 dans le foie. Chez les rats exposés par inhalation, une augmentation de l'activité de certains enzymes hépatiques a également été observée.

Après exposition chronique au tébuconazole par voie orale, la toxicité hépatique observée était une incidence accrue de dépôts pigmentaires dans les cellules de Küpffer (chargées de la dégradation des vieilles cellules sanguines) et une fine vacuolisation péri-portale (autour de la veine porte) et centro-lobulaire, entraînant une dégénérescence graisseuse du foie.

○ La rate

Chez le rat, une accumulation de sidérine dans la pulpe rouge de la rate a été observée après exposition de courte durée. Une sidérose a été observée également dans la rate au cours d'une étude nutritionnelle à court terme chez le chien.

○ Autres

Une étude de toxicité du tébuconazole de 28 jours (exposition orale), a montré une diminution des globules rouges chez le rat. D'autres effets ont été observés chez le chien tels qu'une cataracte, une légère augmentation du nombre de plaquettes sanguines et une anisocytose des cellules sanguines (grande variabilité de taille des cellules de la même lignée). Ainsi, des doses répétées de tébuconazole induisent des effets sur les cellules sanguines, sur les glandes surrénales et sur les yeux (opacité lenticulaire et motifs nuageux dans le cristallin oculaire).

EFFETS CANCÉROGÈNES

Une augmentation statistiquement significative de l'incidence de tumeurs hépatiques a été observée après 21 mois d'exposition au tébuconazole, chez les souris gestantes. Néanmoins, ce potentiel tumoral n'est pas considéré comme pertinent pour l'homme, car il n'était observé que pour une souche de souris sensible et à des doses d'exposition très élevées, supérieures à la dose maximale tolérée.

EFFETS MUTAGÈNES

Il n'a pas été observé d'effet mutagène (mutations, anomalies chromosomiques) dans les différentes études.

EFFETS REPROTOXIQUES

Chez le rat, à des doses de tébuconazole supérieures aux niveaux de toxicité maternelle, des effets tératogènes / embryotoxiques ont été enregistrés. Ces effets consistaient en une augmentation significative du nombre de malformations, du nombre d'avortements, une diminution du nombre de naissances vivantes et une diminution du poids de naissance. Une étude diététique spéciale de neurotoxicité pour le développement a révélé une réduction du poids absolu du cerveau des petits au 12^e jour post-partum et une diminution de l'épaisseur du cervelet. Une autre étude a montré une altération de l'apprentissage spatial en utilisant des doses périnatales répétées.

Chez le lapin, des anomalies comparables ont été observées : augmentation significative de la fréquence des pertes post-implantatoire et des malformations : modifications squelettiques fœtales notamment du crâne et des vertèbres, mais aussi malformations viscérales (hydrocéphalies, méningocèle, hernies diaphragmatiques). Chez la souris, une toxicité pour le développement fœtal après une exposition par voie cutanée, a également été observée à la plus forte dose testée : augmentation de l'incidence des fentes palatines et des côtes surnuméraires. Sur la base des effets observés (malformations, pertes post-implantation, avortements), pour la plupart en présence de toxicité maternelle, une classification pour la reprotoxicité en catégorie 2 (H361d « Susceptible de nuire au fœtus ») a été proposée. Plus récemment, certains experts ont annoncé que, en se basant sur la gravité des effets déjà observés à faible dose et sans toxicité maternelle, une classification de catégorie 1B H360D « Peut nuire à l'enfant à naître » pourrait être envisagé lors du renouvellement de l'approbation.

EFFETS PERTURBATEURS ENDOCRINIENS

Voie de signalisation oestrogénique : in vivo, malgré une toxicité générale faible à modérée, un retard de l'ouverture vaginale est observé dans un essai de puberté chez le rat femelle. Cette altération de la voie de signalisation oestrogénique corrobore les effets observés dans les études réglementaires tels que l'augmentation du temps de gestation et l'augmentation des pertes post-implantatoires, ceci confirme l'effet perturbateur endocrinien de tébuconazole.

Voie de signalisation androgénique : les essais in vitro réalisés montrent que le tébuconazole est un antagoniste du récepteur androgénique et inhibe la stéroïdogénèse. Ces effets anti-androgéniques ne sont pas retrouvés in vivo dans deux tests de Hershberger. Cependant, une baisse de la testostérone et du poids des organes androgène-dépendants, ainsi qu'un retard de la séparation balanopréputiale sont notés dans un essai de puberté chez le rat mâle en présence d'effets hépatiques. Dans les études réglementaires, le tébuconazole n'a pas montré d'activité anti-androgénique chez le rat mâle adulte.

L'étude d'impact des critères de définition d'un perturbateur endocrinien a classé le tébuconazole en catégorie 1 : perturbateur endocrinien avéré.

Tableau 13. Valeurs toxicologiques de référence pour le TEBUCONAZOLE.

	Exposition aiguë	Exposition chronique	
	ARfD (mg/kg pc)	DJA (mg/kg pc/j)	AOEL (mg/kg pc/j)
Voie orale	0,03	0,03	0,03

Le tébuconazole est un fongicide présent dans 85 PPP autorisés en France. Il montre une toxicité aiguë faible à modérée, par voie orale. Lors d'exposition subchronique et chronique cette substance affecte principalement le foie, par augmentation du poids et induction d'enzymes hépatiques, et la rate.

Le tébuconazole montre par ailleurs une toxicité pour le développement fœtal avec malformations, pertes post-implantatoires et avortements dans plusieurs espèces. Par conséquent, il est actuellement classé reprotoxique de catégorie 2. Il est également classé comme perturbateur endocrinien dans l'option 3 de l'impact assessment.

RÉFÉRENCES

- [1] EPHY-ANSES : <https://ephy.anses.fr>
- [2] C.E. (2008). Règlement (CE) no 1272/2008 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2008 relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges, modifiant et abrogeant les directives 67/548/CEE et 1999/45/CE et modifiant le règlement (CE) no1907/2006.
- [3] EU Impact assessment (2016). Screening of available evidence on chemical substances for the identification of endocrine disruptors according to different options in the context of an Impact Assessment. Specific Contract SANTE/2015/E3/SI2.706218. Final report. 2016.
https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/endocrine_disruptors/docs/2016_impact_assessment_study_en.pdf
- [4] Projet de rapport d'évaluation (DAR) : Évaluation initiale des risques fournie par l'État membre rapporteur, le Danemark, pour la substance active existante TEBUCONAZOLE visé à l'article 8, paragraphe 2, de la directive 91/414 / CEE du Conseil, novembre 2007 (EFSA) : <https://www.efsa.europa.eu/en/consultations/call/public-consultation-active-substance-tebuconazole>
- [5] Conclusion concernant l'examen de l'évaluation des risques pesticides de la substance active tébuconazole par EFSA (approuvée le 25 septembre 2008) : <https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/rn-176>

- [6] Conclusion sur l'examen de l'évaluation des risques liés aux pesticides de la substance active tébuconazole par EFSA (approuvée le 9 décembre 2013) :
<https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/3485>
- [7] Rapport CLH : Proposition de classification et d'étiquetage harmonisés fondée sur le règlement (CE) no 1272/2008 (règlement CLP), substance active tébuconazole (Août 2012) :
<https://echa.europa.eu/fr/harmonised-classification-and-labelling-previous-consultations>
- [8] Fiche toxicologique du Tébuconazole (n°314) publiée par l'INRS en 2017 :
<https://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox>

MÉTALDÉHYDE

FICHE SIGNALÉTIQUE

N°CAS : 108-62-3

N°CE : 203-600-2

Famille chimique : « divers »

Autorisations PPP en France [1]:

- ✓ 23 PPP
- ✓ Famille d'usage : molluscicide
- ✓ Usages autorisés : traitements généraux et traitement du sol dans les cultures de gazon de graminées, sous abri pour les fraisiers, laitue, arbres et arbustes, rosier, cultures florales et plantes vertes, bulbes d'ornement, céréales à paille, betterave industrielle et fourragère, citronnier.

CLASSIFICATION EUROPÉENNE

Le métaldéhyde est inscrit à l'annexe VI (CE) No 1272/2008 [2]. Actuellement, aucun classement n'a encore été attribué à cette substance, mais elle est en cours d'évaluation et le Risk Assessment Committee (RAC) de l'ECHA a donné son avis [3].

DANGERS SANITAIRES SUSPECTÉS OU CONFIRMÉS [3]

➤ *Exposition aiguë*

Le métaldéhyde présente une toxicité modérée par voie orale dans les études chez le rat et la souris. Néanmoins, à partir de 100 mg/kg de p.c., les animaux présentaient des signes neurologiques réversibles tels qu'une léthargie, mais aussi des convulsions et une ataxie (troubles de la coordination des mouvements). Dans ces études, les organes cibles étaient les poumons, le foie et le système digestif.

Ces effets ont conduit le RAC à proposer le classement du métaldéhyde, pour la toxicité aiguë par voie orale, en catégorie 3 (H301), « toxique en cas d'ingestion ».

Les expositions aiguës par voie cutanée et respiratoire ont été moins étudiées, mais n'ont pas montré d'effet toxique autre qu'une gêne passagère.

Enfin, le métaldéhyde n'a pas montré d'effet irritant ni allergisant pour la peau et les yeux.

➤ *Exposition subchronique et chronique*

EFFETS NON CMR NON PERTURBATEURS ENDOCRINIENS

Les résultats des études en expositions répétées réalisées chez le rat et le chien n'ont pas conduit à un classement en toxicité spécifique pour un ou plusieurs organes.

EFFETS CANCÉROGÈNES

Deux études chez la souris ont observé une augmentation de l'incidence des adénomes hépatocellulaires chez les mâles. Par ailleurs, les études chez le rat n'ont pas montré d'augmentation réelle de l'incidence des adénomes ou des adénocarcinomes hépatiques. Aucun des autres types de tumeur, dans le foie ou dans d'autres organes n'ont montré d'augmentation d'incidence. Le RAC pointe certaines incohérences dans les résultats de ces études et les difficultés qui en résultent pour statuer sur l'existence d'un effet carcinogène du métaldéhyde. La substance n'a donc pas pu être classée pour sa cancérogénicité.

EFFETS MUTAGÈNES

L'ensemble des tests in vitro et in vivo n'ont pas montré de potentiel mutagène du métaldéhyde.

EFFETS REPROTOXIQUES

Si aucun signe de toxicité n'ont été observés chez le fœtus dans les études réalisées chez le rat et le lapin, une toxicité testiculaire a été observée chez le chien mâle, affectant ainsi la fertilité. Plus précisément, ces effets sont une dégénérescence de l'épithélium germinatif et/ou une atrophie testiculaire induisant secondairement une atrophie prostatique.

Ainsi, le RAC propose de classer le métaldéhyde en reprotoxique de catégorie 2 (H361f) : substance susceptible de nuire à la fertilité.

Tableau 14. Valeurs toxicologiques de référence pour le MÉTALDÉHYDE

	Exposition aiguë	Exposition chronique	
	ARfD (mg/kg pc)	DJA (mg/kg pc/j)	AOEL (mg/kg pc/j)
Voie orale	0,3	0,02	0,1

Le métaldéhyde est un molluscicide présent dans 23 PPP autorisés en France. Il montre une toxicité aiguë faible à modérée, par voie orale, sous forme de troubles neurologiques. Le métaldéhyde a montré par ailleurs une toxicité pour la fertilité masculine dans certaines espèces (chien) avec des atrophies testiculaires. En conséquence, la réévaluation par le Comité d'évaluation des risques de l'ECHA a proposé en 2017 de le classer reprotoxique de catégorie 2. La Commission européenne n'a pas encore statué en août 2021.

RÉFÉRENCES

- [1] EPHY-ANSES : <https://ephy.anses.fr>
- [2] C.E. (2008). Règlement (CE) no 1272/2008 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2008 relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges, modifiant et abrogeant les directives 67/548/CEE et 1999/45/CE et modifiant le règlement (CE) no1907/2006.
- [3] 2017 ECHA : Avis du Comité d'Evaluation des Risques pour la Classification et l'étiquetage harmonisés du métaldéhyde. <https://echa.europa.eu/fr/registry-of-clh-intentions-until-outcome>

PROPYZAMIDE

FICHE SIGNALÉTIQUE

N°CAS : 23950-58-5

N°CE : 245-951-4

Famille chimique : Benzonitrile

Autorisations PPP en France [1]:

- ✓ 10 PPP
- ✓ Famille d'usage : herbicide
- ✓ Usages autorisés : Désherbage de crucifères oléagineuses (uniquement de colza), des arbres et arbustes, d'artichaut, de chicorées (production de racines), de fines herbes (sur ciboulette), des graines protéagineuses, de laitue, des légumineuses fourragères (luzerne), de salsifis, de soja, de tournesol, de vigne (culture installée), des fruits à coque (noisetier, châtaignier, amandier), des fruits à noyau (abricotier, pêcher, prunier, cerisier), des légumineuses potagères sèches (lentille), des petits fruits (groseiller, myrtilier, cassisier), de pommier, des porte graine (chou, chicorée annuelles et bisannuelles, laitue, oignon, poireau, légumineuse à petites graines), des PPAMC et de choux à inflorescence.

CLASSIFICATION EUROPÉENNE

Le propyzamide est inscrit dans l'annexe VI (CE) No 1272/2008 [2]. Il est classé cancérogène de catégorie 2 « soupçonné de provoquer un cancer ». Par contre, il n'est pas classé mutagène ni reprotoxique.

DANGERS SANITAIRES SUSPECTÉS OU CONFIRMÉS [3-5]

➤ **Exposition aiguë**

La toxicité aiguë au propyzamide a été étudiée après administration orale et cutanée et après inhalation chez le rat, la souris, le chien et le lapin. Les symptômes cliniques et les résultats macroscopiques liés à l'exposition étaient tous observés à des doses élevées. Par conséquent, le propyzamide n'est pas considéré comme toxique en exposition aiguë.

Par ailleurs, il n'est pas irritant ni allergisant que ce soit pour les yeux ou la peau.

➤ **Exposition chronique et subchronique**

EFFETS NON CMR NON PERTURBATEURS ENDOCRINIENS

○ Le foie

Lors d'expositions subchroniques par voie orale, l'organe cible est le foie avec une hypertrophie hépatocellulaire chez la souris et une hépatomégalie chez le rat.

Lors d'expositions chroniques chez le chien par voie orale, une hépatomégalie a également été observée chez les femelles. Chez le rat, les effets d'une exposition chronique se traduisent par une réduction de la prise de poids, une hépatomégalie avec hypertrophie centro-lobulaire.

- Autres organes

La toxicité d'une exposition chronique chez le rat s'est également manifestée par un goitre thyroïdien avec hyperplasie des cellules folliculaires, et par des anomalies ovariennes (hyperplasie tubulaire sertoliforme). Chez la souris, outre les effets hépatiques, une augmentation du poids des reins a été observée.

EFFETS CANCÉROGÈNES

L'apparition de tumeurs a été observée lors d'expositions chroniques : tumeurs bénignes des cellules de Leydig (situées dans le testicule et sécrétrices de la testostérone) et tumeurs thyroïdiennes chez le rat, adénomes et carcinomes hépatiques chez la souris. Excepté pour les tumeurs des cellules de Leydig, l'existence de ces risques pour l'espèce humaine ne peut être écartée en l'absence de données humaines in vitro ou épidémiologiques.

Le propyzamide a ainsi été classée en catégorie 2 (H351) « susceptible de provoquer le cancer ».

EFFETS MUTAGÈNES

Sur la base des tests de génotoxicité réalisés in vitro et in vivo, le propyzamide n'est pas considéré génotoxique.

EFFETS REPROTOXIQUES

Les études multigénérationnelles chez le rat n'ont pas montré d'effet délétère sur les paramètres reproductifs et du développement du fœtus.

EFFETS PERTURBATEURS ENDOCRINIENS

Les résultats des tests in vitro et in vivo réalisés rendent improbable un effet direct de la propyzamide sur les récepteurs du système endocrinien, qu'ils soient oestrogéniques, androgénique ou thyroïdiens. Les effets anti-oestrogéniques et anti-androgéniques observés de la propyzamide sont attribués aux modifications du métabolisme des hormones stéroïdes par induction enzymatique du métabolisme hépatique. Ces conclusions ont été portées avant l'adoption de la définition d'un perturbateur endocrinien par l'Union européenne en 2018. Il n'est pas non plus cité comme substance perturbatrice du système endocrinien dans la stratégie communautaire en 2004 et 2007.

Cependant, l'EFSA a évoqué la propriété perturbatrice du système endocrinien du propyzamide, en indiquant qu'il peut modifier le métabolisme et les niveaux d'hormones stéroïdes et la commission d'évaluation des définitions d'un perturbateur endocrinien l'a classé en perturbateur endocrinien de catégorie I (perturbateur endocrinien avéré) dans l'option 3 de cette évaluation.

Finalement, l'approbation de l'utilisation du propyzamide a été renouvelée en 2018, tout en pointant le fait que la dose journalière acceptable proposée n'a pu, faute de données disponibles, prendre en compte certains transferts de métabolites dans l'environnement (eaux, plantes). De nouvelles études ont été demandées au fabricant sur ces points.

Tableau 15. Valeurs toxicologiques de référence pour le PROPYZAMIDE

	Exposition aiguë	Exposition chronique	
	ARfD (mg/kg pc)	DJA (mg/kg pc/j)	AOEL (mg/kg pc/j)
Voie orale	0,13	0,05	0,05

Le propyzamide est un herbicide présent dans 10 PPP autorisés en France. Il montre une faible toxicité aiguë. Par contre, il présente une toxicité à court et à long terme par voie orale affectant principalement le foie et la thyroïde. Les études montrent l'augmentation de l'incidence des tumeurs hépatiques, thyroïdiennes et des cellules de Leydig après une exposition chronique au propyzamide. Le propyzamide est classé cancérigène de catégorie 2. En outre, il peut provoquer des effets sur le développement touchant le système endocrinien. Il est classé également perturbateur endocrinien avéré dans l'option 3 de l'évaluation des définitions d'un perturbateur endocrinien.

RÉFÉRENCES

- [1] EPHY-ANSES : <https://ephy.anses.fr/>
- [2] C.E. (2008). Règlement (CE) no 1272/2008 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2008 relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges, modifiant et abrogeant les directives 67/548/CEE et 1999/45/CE et modifiant le règlement (CE) no1907/2006.
- [3] Conclusion sur l'examen de l'évaluation des risques pesticides de la substance active propyzamide par EFSA (approuvée 8 juillet 2016) : <https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/4554>
- [4] AVIS de l'Anses relative « aux substances phytopharmaceutiques qualifiées de préoccupantes dans le rapport CGAAER-CGEDD-IGAS sur l'utilisation des produits phytopharmaceutiques », saisine n° 2018-SA-0163.
- [5] EU Impact assessment, 2016. Screening of available evidence on chemical substances for the identification of endocrine disruptors according to different options in the context of an Impact Assessment. Specific Contract SANTE/2015/E3/SI2.706218. Final report. 2016. https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/endocrine_disruptors/docs/2016_impact_assessment_study_en.pdf

FLUMIOXAZINE

FICHE SIGNALÉTIQUE

N°CAS : 103361-09-7

N°CE : 600-425-7

Famille chimique : N-phénylimide

Autorisations PPP en France [1]:

- ✓ 2 PPP : SEPOUKO, PLEDGE
- ✓ Famille d'usage : Herbicide
- ✓ Usages autorisés : Désherbage seulement pour les pommiers et les vignes [1].

CLASSIFICATION CMR ET PE

La substance ne fait pas l'objet d'un classement pour la cancérogénicité, ni pour la mutagénicité, ni pour des effets perturbateurs endocriniens. En revanche, elle est classée dans la catégorie 1B (H360D) comme substance « pouvant nuire au fœtus » [2]. En 2019, suite à de nouvelles études, un nouveau classement réduisant le niveau de risque a été proposé par le Risk Assessment Committee (RAC) de l'ECHA [3]. Un classement en catégorie 2 (H361d) a été proposé à la Commission européenne, indiquant que la substance « est susceptible à nuire au fœtus ». La décision doit être prise avant juin 2022 par la Commission européenne pour le renouvellement de son approbation. Par ailleurs, la Flumioxazine n'est pas citée dans la stratégie communautaire concernant les perturbateurs endocriniens, et la commission d'évaluation des définitions d'un perturbateur endocrinien a classé la flumioxazine en PE de Catégorie 3, c'est-à-dire en substance endocrine active, mais pas en perturbateur endocrinien ni avéré, ni suspecté [4].

DANGERS SANITAIRES SUSPECTÉS OU CONFIRMÉS [3-7]

Les informations ci-dessous sur les dangers sanitaires sont issues des données soumises à évaluation en 2014 dans le cadre du précédent renouvellement d'approbation².

➤ **Exposition aiguë**

Dans les études d'exposition aiguë, la substance présente une faible toxicité qu'elle soit administrée par voie orale, cutanée ou respiratoire à des rats. Il ne s'agit pas d'un irritant cutané ou oculaire ni d'un allergisant cutané.

➤ **Exposition chroniques et subchronique [3,6,7]**

EFFETS NON CMR NON PERTURBATEURS ENDOCRINIENS

Dans deux études réalisées sur le rat exposé durant 90 jours, des changements ont été observés : une anémie avec diminution de la concentration d'hémoglobine et diminution de l'hématocrite (diminution du nombre de globules rouges) entraînant une augmentation des réticulocytes et

² Ce renouvellement d'autorisation arrivant à échéance le 31/05/2021, l'EFSA a réexaminé les données soumises en 2014 et indiqué les points nécessitant aujourd'hui des données complémentaires.

des érythroblastes (globules rouges immatures) dans le sang. Cette anémie déclenche ainsi un mécanisme de compensation en augmentant la production de globules rouges (hématopoïèse) d'où une hypercellularité dans la moelle osseuse accompagnée d'une augmentation des globules rouges immatures circulants dans le sang (c'est-à-dire réticulocytes et érythroblastes). Ce phénomène entraîne à son tour une hématopoïèse extra-médullaire (hors de la moelle osseuse) dans le foie et la rate, avec des preuves d'une destruction accrue des globules rouges dans le foie (se manifestant par une pigmentation du foie) et une hypertrophie compensatoire potentielle du cœur. Des effets similaires ont été observés chez la souris après une exposition pendant 28 jours et chez le chien après une exposition pendant 90 jours, mais seulement au niveau du foie. Le rat est l'espèce la plus sensible à la Flumioxazine.

EFFETS CANCÉROGÈNES

Une étude d'exposition chronique réalisée chez le rat en 1993 a observé, en plus de l'anémie, une néphropathie chronique chez les rats mâles et une atteinte hépatique chez la souris, mais aucun signe de dégénérescence cancéreuse.

Sur la base des résultats de cette étude sur les effets à long terme, la flumioxazine a été jugée non cancérogène.

EFFETS REPROTOXIQUES

- Reproduction

Dans une étude sur deux générations de rats (1992), la substance a produit une réduction du poids corporel, des testicules, des épидидymes et de la prostate, ainsi que du cerveau dans la génération parentale.

Une réduction du poids de naissance des petits et une augmentation du nombre de petits mort-nés ont également été observées.

Aucun effet lié à l'exposition à la flumioxazine n'a été observé sur la fertilité.

- Développement foetal

Dans les études de toxicité sur le développement foetal chez le rat, les effets observés étaient une augmentation de l'incidence des anomalies cardiaques, des déformations costales, une courbure de l'omoplate et une diminution de l'ossification des corps vertébraux sacro-coccygiens. Ces effets sont survenus à une dose inférieure à celle entraînant une toxicité chez la mère. Ces effets ont conduit à la classification de la flumioxazine en H360D.

Néanmoins, le dernier rapport du RAC conclut que le mode d'action de la flumioxazine chez le rat (identifié dans les dernières études mécanistiques) est peu susceptible d'être transposable à l'homme. Sur cette base, il est jugé approprié de reclasser la flumioxazine dans la catégorie 2 pour la toxicité sur le développement.

EFFETS GÉNOTOXIQUES

Les études de génotoxicité n'ont pas observé d'effet de ce type après exposition à la flumioxazine.

EFFETS PERTURBATEURS ENDOCRINIENS

Selon l'option 3, la Commission d'évaluation a classé la flumioxazine comme substance endocrine active (Catégorie 3) mais pas comme perturbateur endocrinien.

Tableau 16. Valeurs toxicologiques de référence pour le FLUMIOXAZINE.

	Exposition aiguë	Exposition chronique	
	ARfD (mg/kg pc)	DJA (mg/kg pc/j)	AOEL (mg/kg pc/j)
Voie orale	0,05	0,009	0,018

Le flumioxazine est un herbicide contenu dans 2 PPP autorisés en France. Il n'est pas considéré cancérigène, ni mutagène, ni perturbateur endocrinien et il a une faible toxicité aiguë.

Il est toxique par voie orale principalement en exposition chronique, car peut alors entraîner anémie, néphropathie chronique et des effets hépatotoxiques.

Sa reprotoxicité a récemment été réévaluée avec la conclusion que la reprotoxicité observée chez le rat n'était sans doute pas transposable à l'homme compte tenu de son mécanisme physiopathologique. Cette évolution des connaissances conduira probablement à écarter la flumioxazine des substances préoccupantes traitées dans ce document lors du renouvellement de son approbation.

RÉFÉRENCES

- [1] EPHY-ANSES : <https://ephy.anses.fr/>
- [2] C.E. (2008). Règlement (CE) no 1272/2008 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2008 relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges, modifiant et abrogeant les directives 67/548/CEE et 1999/45/CE et modifiant le règlement (CE) no1907/2006.
- [3] Rapport CLH-RAC Proposition de classification et d'étiquetage harmonisés pour flumioxazine (2019) : <https://echa.europa.eu/fr/registry-of-clh-intentions-until-outcome>
- [4] EU Impact assessment, 2016. Screening of available evidence on chemical substances for the identification of endocrine disruptors according to different options in the context of an Impact Assessment. Specific Contract SANTE/2015/E3/SI2.706218. Final report. 2016. https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/endocrine_disruptors/docs/2016_impact_assessment_study_en.pdf
- [5] AVIS de l'Anses relative « aux substances phytopharmaceutiques qualifiées de préoccupantes dans le rapport CGAER-CGEDD-IGAS sur l'utilisation des produits phytopharmaceutiques », saisine n° 2018-SA-0163.

- [6] Rapport complémentaire au projet de rapport d'évaluation sur la substance active flumioxazine conformément au règlement (CE) no 1107/2009., février 2013 : <https://www.efsa.europa.eu/en/consultations/call/public-consultation-active-substance-flumioxazin>
- [7] Conclusion sur l'examen par les pairs de l'évaluation des risques pesticides de la substance active flumioxazine (juin 2014) : <https://www.efsa.europa.eu/fr/efsajournal/pub/3736>

PENDIMÉTHALINE

FICHE SIGNALÉTIQUE

N°CAS : 40487-42-1

N°CE : 254-938-2

Famille chimique : Dinitroaniline

Autorisations PPP en France [1]:

- ✓ 31 PPP
- ✓ Famille d'usage : herbicide
- ✓ Usages autorisés : désherbage de : maïs, crucifères oléagineuses, soja, sorgho, tournesol, blé, canne à sucre, carotte, céleris, choux, cultures florales et plantes vertes, graines protéagineuses, légumineuses potagères (sèches), melon, oignon, orge, poireau, pois écosés frais, porte graine, Plantes à parfum, aromatiques, médicinales et condimentaires (PPAMC), seigle, tabac, tomate, pommier, salsifis, vigne et légumineuses fourragères.

CLASSIFICATION EUROPÉENNE

La pendiméthaline n'est pas inscrite à l'annexe VI (CE) No 1272/2008 [2]. Aucun classement pour la cancérogénicité ni pour la mutagénicité n'est attribué à cette substance. Cependant, un classement pour la reprotoxicité en catégorie 2 est proposée : H361d (Susceptible de nuire à l'enfant à naître) [3]. Elle n'est pas citée comme substance perturbatrice du système endocrinien dans la stratégie communautaire en 2004 et 2007 mais la commission d'évaluation des définitions d'un perturbateur endocrinien a classé la pendiméthaline en PE de Catégorie 1, c'est-à-dire en substance perturbatrice endocrinienne avérée [4].

DANGERS SANITAIRES SUSPECTÉS OU CONFIRMÉS [3-6]

➤ *Exposition aiguë*

Une faible toxicité aiguë a été observée lorsque la pendiméthaline était administrée par voie orale, cutanée ou respiratoire. Aucune irritation de la peau ou des yeux n'a été observée.

Par contre, la pendiméthaline a produit dans certaines études chez le cobaye un taux de sensibilisation de 55 % (11/20) et a été considéré comme un allergisant modéré, conduisant à sa classification actuelle en catégorie 1B (H317 « Peut provoquer une allergie cutanée »). Ce classement a été remis en question en 2020 par le Risk Assessment Committee, car d'une part, ces taux de sensibilisation ne remplissaient pas les critères pour être classé, d'autre part au vu des résultats de nouvelles études chez la souris, les essais de sensibilisation se sont révélés négatifs.

Enfin, la pendiméthaline est probablement photo-toxique selon un test de phototoxicité in vitro.

➤ **Exposition chronique et subchronique**

EFFETS NON CMR NON PERTURBATEURS ENDOCRINIENS

○ Foie et vésicule biliaire

Chez le rat, des études à court terme (28 et 90 jours) ont montré la survenue d'une hépatomégalie significative. Une évaluation microscopique a alors révélé une hypertrophie hépatocellulaire, souvent caractéristique d'une augmentation du taux d'induction enzymatique, expression de l'adaptation du foie à la toxicité de la substance.

Une étude chronique chez le chien (2 ans) a montré par ailleurs, aux niveaux les plus élevés d'exposition, des changements biochimiques et histopathologiques hépatiques : doublement de la concentration sanguine de phosphatase alcaline, apparition de pigments et d'une stase biliaires, hyperplasie biliaire avec hémosidérose (accumulation de fer), dégénérescence ou nécrose hépatocellulaire et inflammation chronique chez les chiens mâles. Une autre étude chronique chez la souris a également montré une augmentation du poids moyen du foie et de la vésicule biliaire. En outre, une autre étude d'exposition chronique chez le rat a montré des changements hépatiques tels que des foyers éosinophiles et basophiles, des altérations cellulaires, une vacuolisation péri-portale (autour de la veine porte), des hypertrophies hépatocellulaires et des inclusions éosinophiles intracytoplasmiques des cellules hépatiques. Ces symptômes, dans leur ensemble, caractérisent des lésions hépatotoxiques liées à la pendiméthaline, mais sont considérées comme légères et n'ont pas conduit à un classement spécifique.

○ Thyroïde

Chez la souris, les poids absolus et relatifs de la thyroïde et des glandes parathyroïdes (qui produisent l'hormone régulant le métabolisme phosphocalcique) ont augmenté après une exposition chronique, mais sans changement histopathologique.

Chez le rat en revanche, des études ont montré qu'une exposition chronique à la pendiméthaline peut également provoquer une augmentation du poids absolu et relatif de la thyroïde, mais avec en plus une pigmentation claire des cellules folliculaires indiquant des lésions tissulaires. Ainsi, une hypertrophie et hyperplasie des cellules folliculaires thyroïdiennes ainsi que des adénomes ont été observés chez le rat.

Parallèlement, un déséquilibre hormonal consistant en une réduction des taux de T4 et une augmentation consécutive de la thyroïdostimuline (TSH, hormone hypophysaire) a été observé.

EFFETS CANCÉROGÈNES ET MUTAGÈNES

Les résultats des essais conduits n'ont pas montré d'effet cancérigène ou mutagène de l'exposition chronique à la pendiméthaline.

EFFETS REPROTOXIQUES

Une étude chez le lapin a montré que la pendiméthaline peut affecter le développement fœtal. Une augmentation de l'incidence moyenne des anomalies squelettiques du fœtus a été observée dans les groupes exposés aux doses moyennes et élevées : côtes manquantes et/ou

colonne vertébrale manquante ou incomplète. À la dose d'exposition la plus élevée, les anomalies du squelette sont survenues principalement dans une seule portée, mais pas seulement et ces anomalies sont également survenues à la dose moyenne d'exposition. De plus, ces effets se sont produits en l'absence totale de toxicité maternelle. Aussi, même si cette étude présentait certaines limites, car déjà ancienne, le RAC a proposé en 2020 le classement de la pendiméthaline en reprotoxique catégorie 2 (H361D : susceptible de nuire au fœtus). En revanche, les résultats des études sur la fonction sexuelle et la fertilité n'ont pas indiqué d'effet néfaste de la pendiméthaline.

EFFETS PERTURBATEURS ENDOCRINIENS

Malgré les modifications observées, des taux d'hormones thyroïdiennes chez le rat, ces modifications n'ont pas été considérées comme transposables à l'homme. Elles ont été attribuées à la clairance anormale des hormones thyroïdiennes par le foie.

Par ailleurs, des études in vitro ont indiqué que la pendiméthaline était une substance endocrine active, car elle montre une activité de fixation sur les récepteurs spécifiques et une activité de transcription qui conduisent à des effets oestrogéniques et anti-androgéniques. Par ailleurs, une augmentation du poids de l'utérus a été rapportée dans une étude, mais non confirmée dans l'étude de toxicité reproductive qui est malheureusement ancienne et réalisée selon le guide datant de 1981 : cette dernière a peut-être manqué d'indicateurs suffisamment sensibles des perturbations endocriniennes. Ainsi, les paramètres spermatiques et de maturité sexuelle n'avaient pas été analysés.

Comme il n'y avait pas de preuve que ces effets délétères soient liés à un dysfonctionnement spécifique du système endocrinien dans les études de reprotoxicité, il a été considéré que des études complémentaires n'apporteraient pas d'information utile supplémentaire.

Tableau 17. Valeurs toxicologiques de référence pour le PENDIMETHALINE

	Exposition aiguë	Exposition chronique	
	ARfD (mg/kg pc)	DJA (mg/kg pc/j)	AOEL (mg/kg pc/j)
Voie orale	300	125	170
Voie cutanée	-	-	-
Voie oculaire	-	-	-
Voie respiratoire	-	-	-

Le pendiméthaline est un herbicide présent en 31 PPP autorisés en France. Il peut entraîner une sensibilisation cutanée suite à une exposition aiguë. Également, une exposition au pendiméthaline entraîne principalement, à court et à long terme, des hyperplasies cellulaires, une hypertrophie et des changements biochimiques au niveau du foie, de la vésicule biliaire et de la thyroïde.

La pendiméthaline n'a pas montré d'effet cancérigène ni mutagène.

En revanche, les dernières évaluations (non encore transposées en règlement par la commission) ont proposé de classer la pendiméthaline comme substance reprotoxique de catégorie 2. En effet, elle peut être toxique pour le développement fœtal.

En revanche, malgré des signes de perturbation endocrinienne thyroïdienne et des hormones sexuelles, elle n'a été considérée par l'EFSA que comme substance endocrine active. L'évaluation d'impact des différentes définitions d'un perturbateur endocrinien l'a, elle, considérée comme perturbateur endocrinien avéré, classement repris par l'Anses.

RÉFÉRENCES

- [1] EPHY-ANSES : <https://ephy.anses.fr/>
- [2] C.E. (2008). Règlement (CE) no 1272/2008 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2008 relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges, modifiant et abrogeant les directives 67/548/CEE et 1999/45/CE et modifiant le règlement (CE) no1907/2006.
- [3] Rapport CLH par ECHA (RAC) : Proposition de classification et d'étiquetage harmonisés fondée sur le règlement (CE) n°1272/2008 (règlement CLP) (2019) : <https://echa.europa.eu/fr/registry-of-clh-intentions-until-outcome/>
- [4] EU Impact assessment, 2016. Screening of available evidence on chemical substances for the identification of endocrine disruptors according to different options in the context of an Impact Assessment. Specific Contract SANTE/2015/E3/SI2.706218. Final report. 2016. https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/endocrine_disruptors/docs/2016_impact_assessment_study_en.pdf
- [5] : Rapport complémentaire au projet de rapport d'évaluation sur la substance active pendiméthaline, préparé dans le cadre du règlement (CE) 1107/2009, janvier 2015 (EFSA) : <https://www.efsa.europa.eu/en/consultations/call/150301>
- [6] : Examen de l'évaluation du risque pesticide de la substance active pendiméthaline par EFSA, publié le 17 mars 2016 : <https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/4420>

BENTAZONE

FICHE SIGNALÉTIQUE

N°CAS : 25057-89-0

N°CE : 246-585-8

Famille chimique : imidazoles (Thiadiazinone)

Autorisations PPP en France [1]:

- ✓ 18 PPP
- ✓ Famille d'usage : herbicide
- ✓ Usages autorisés : désherbant pour la culture des graines protéagineuses, des haricots verts ou en grains, des légumineuses fourragères, du lin, du maïs, des petit-pois, des cultures pour semence (pensée, mâche, pois de senteur, concombre, cornichons, trèfle, oignon, ciboulette, sainfoin), plantes aromatiques, soja, sorgho.

CLASSIFICATION EUROPÉENNE

La bentazone est actuellement classée en catégorie 4 pour sa toxicité en exposition aiguë par voie orale (H302 : nocif en cas d'ingestion), en catégorie 1 pour ses effets allergisants cutanés (H317 : peut provoquer une allergie), et en catégorie 2 pour ses effets irritants oculaires (H319 : provoque une sévère irritation) [2]. Ce classement a été décidé par la commission en 2018 pour le renouvellement de son approbation, et après avoir pris en compte l'évaluation des risques réalisée par l'EFSA en 2015 [3].

Elle est par ailleurs en cours d'évaluation par l'ECHA à travers son Comité d'évaluation des risques (Risk Assessment Committee – RAC) a publié son avis en décembre 2020 [4].

DANGERS SANITAIRES SUSPECTÉS OU CONFIRMÉS [2-4]

➤ **Exposition aiguë**

La toxicité aiguë par voie orale a été évaluée par des études dans plusieurs espèces (rat, cobaye, lapin, chien et chat). C'est le niveau modéré de la dose létale 50 % (dose conduisant à la mort de la moitié des animaux exposés) qui a conduit à classer la bentazone en catégorie 4.

Les effets allergisants de la bentazone ont été observés lors des tests cutanés effectués chez les cobayes et ont conduit à son classement en allergisant cutané catégorie 1.

Les effets irritants oculaires n'ont pas été discutés par l'EFSA en 2015, mais simplement cités, car ils figuraient dans le dossier d'évaluation de 2013 comme étant modérés, d'où le classement en catégorie 2. En 2020, le RAC n'a pas retenu ce classement dans ses propositions à la commission.

➤ **Exposition chronique et subchronique**

EFFETS NON CMR NON PERTURBATEURS ENDOCRINIENS

En exposition subchronique et chronique, les organes cibles de la bentazone sont le foie et le rein (augmentation de leur poids, dysfonctionnements biochimiques) mais surtout le sang avec un allongement du temps de coagulation chez le rat, la souris et le chien, ainsi qu'une anémie avec baisse de l'hémoglobininémie et de l'hématocrite.

EFFETS CANCÉROGÈNES ET MUTAGÈNES

Les études d'exposition chronique (toxicité à un et deux ans chez le rat) ont permis d'écarter d'éventuels effets cancérogène ou mutagène de la bentazone.

EFFETS REPROTOXIQUES

L'EFSA indique que les indicateurs de la fertilité et de la reproduction n'ont pas été modifiés par l'exposition à la bentazone. Le RAC reprend ces résultats obtenus dans deux études multigénérationnelles chez le rat en ajoutant qu'aucun effet n'a été observé sur les organes reproducteurs.

Néanmoins, en 2015, l'EFSA indique que certains paramètres tels que la qualité du sperme ou le sex-ratio des portées sur deux générations n'ont pas été étudiés. Parallèlement, des effets sur le développement du fœtus ont été observés, même en l'absence de toxicité maternelle : augmentation des fausses-couches précoces et des mort-nés, retard du développement fœtal.

En 2020, le RAC reprend ces remarques sur l'absence d'étude de certains paramètres comme la qualité du sperme ou la maturation sexuelle empêchant de statuer sur d'éventuels effets sur la fertilité et la fonction sexuelle. Il reprend également les observations concernant les effets toxiques sur le fœtus, en particulier les fausses-couches précoces et recommande à la commission le classement de la bentazone vis-à-vis de ses effets sur le développement fœtal.

EFFETS PERTURBATEURS ENDOCRINIENS

Ces effets ne sont pas discutés par le RAC, mais l'EFSA en 2015 apporte certains éclairages. Il faut rappeler que la définition d'un perturbateur endocrinien n'avait pas encore été adoptée à cette date. En 2015, la littérature n'a pas rapporté d'activité anti-oestrogénique ou anti-androgénique de la bentazone par mécanisme récepteur-dépendant dans les études in vitro disponibles. Néanmoins, l'EFSA pointe le manque d'études ad hoc et indique qu'un mode d'action endocrinien ne peut être écarté dans les effets toxiques observés sur le fœtus.

Tableau 18. Valeurs toxicologiques de référence pour la BENTAZONE

	Exposition aiguë	Exposition chronique	
	ARfD (mg/kg pc)	DJA (mg/kg pc/j)	AOEL (mg/kg pc/j)
Voie orale	1	0,09	0,13

La bentazone est un herbicide présent dans 18 PPP autorisés en France. Elle peut entraîner une allergie cutanée suite à une exposition aiguë. Une exposition à moyen et à long terme peut principalement entraîner une anémie et des troubles de la coagulation.

La bentazone n'a pas montré d'effet cancérigène ni mutagène.

En revanche, les dernières évaluations (non encore transposées en règlement par la commission) ont proposé de classer la bentazone comme substance reprotoxique de catégorie 2. En effet, elle peut être toxique pour le développement fœtal (avortements précoces spontanés). L'EFSA n'écarte pas une perturbation endocrinienne comme mécanisme d'action de ces effets toxiques.

RÉFÉRENCES

- [1] EPHY-ANSES : <https://ephy.anses.fr/>
- [2] European Commission Directorate-general for health and food safety : Final Review report for the active substance bentazone finalised in the Standing Committee on Plants, Animals, Food and Feed at its meeting on 23 March 2018 in view of the renewal of the approval of the active substance bentazone. <https://ec.europa.eu/food/plant/pesticides/eu-pesticides-database/active-substances>
- [3] European Food Safety Authority. Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance bentazone. EFSA Journal 2015;13(4):4077
<https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/4077>
- [4] European Chemical Agency - Committee for Risk Assessment, 2020: Opinion proposing harmonised classification and labelling at EU level of bentazone.
<https://echa.europa.eu/fr/registry-of-clh-intentions-until-outcome>

PROCHLORAZE

FICHE SIGNALÉTIQUE

N°CAS : 67747-09-5

N°CE : 266-994-5

Famille chimique : imidazoles

Autorisations PPP en France [1]:

- ✓ 19 PPP
- ✓ Famille d'usage : fongicide
- ✓ Usages autorisés : traitement de la partie aérienne et/ou de semence de blé, de seigle, d'avoine, d'orge et de champignons (champignons de couche autorisés uniquement sous abri).

CLASSIFICATION EUROPÉENNE

Le prochloraz est inscrit à l'annexe VI (CE) No 1272/2008 [2]. Un seul classement lui a été attribué vis-à-vis de la santé humaine : toxicité de catégorie 4 par voie orale (H302, nocif en cas d'ingestion). Aucun classement pour la cancérogénicité ni pour la mutagénicité ni pour la reprotoxicité n'est attribué à cette substance. En outre, il n'est pas cité comme substance perturbatrice du système endocrinien dans la stratégie communautaire en 2004 et 2007. En revanche, la commission d'évaluation a classé le prochloraz en PE de Catégorie 1, c'est-à-dire en substance perturbatrice endocrinienne avérée [3].

DANGERS SANITAIRES SUSPECTÉS OU CONFIRMÉS [3-5]

➤ **Exposition aiguë**

Une faible toxicité est observée chez le rat en exposition aiguë par voie cutanée ou respiratoire, mais il est nocif en cas d'ingestion. Il n'est pas irritant ni pour la peau ni pour les yeux du lapin et ne présente aucun potentiel allergisant cutané.

➤ **Exposition chronique et subchronique**

EFFETS NON CMR NON PERTURBATEURS ENDOCRINIENS

Les études de toxicité ont montré qu'une exposition chronique ou subchronique au prochloraz peut toucher :

- Le foie

Dans les études d'exposition orale à court terme sur des souris (90 jours), des rats (90 jours) et des chiens (90 et 104 jours), le foie est apparu comme un organe cible sensible. D'une façon générale, une augmentation de la taille et du poids du foie a été observée, avec dans certains cas des anomalies histologiques (modifications cellulaires) et métaboliques (augmentation de l'activité enzymatique).

Chez le chien, l'espèce la plus sensible, des élévations significatives de la phosphatase alcaline sérique, très probablement liées à l'effet hépatique, ont été observées.

Ces effets étaient réversibles plusieurs semaines après l'arrêt de l'exposition chez le rat et la souris.

Des études supplémentaires ont indiqué que le prochloraz pouvait être considéré comme un inducteur de type phénobarbital du système hépatique mixte des rats et des souris mâles.

- Ovaires, prostate, vésicules séminales

Des diminutions du poids des ovaires et des vésicules séminales ont été observées chez la souris, du poids de la prostate et des vésicules séminales chez le rat. Chez le rat femelle à l'inverse, une augmentation du poids des ovaires et de la thyroïde a été observée. Ces observations n'étaient pas associées à des modifications histologiques.

Chez le chien, une réduction de la taille de la prostate et du poids des testicules a été observée avec des modifications histologiques à forte dose d'exposition.

EFFETS CANCÉROGÈNES

Des études d'exposition chronique ont constaté l'apparition de tumeurs hépatocellulaires chez la souris, mâles et femelles. Néanmoins, ces observations n'ont pas conduit au classement du prochloraz pour des effets cancérogènes.

EFFETS MUTAGÈNES

Le prochloraz n'a pas montré de potentiel mutagène dans les essais réalisés.

EFFETS REPROTOXIQUES

Dans deux études sur plusieurs générations chez le rat, les performances de reproduction globales ont été altérées après l'administration de prochloraz à des doses élevées. Une réduction du taux de conception, de l'indice de fertilité, et des décès ont été démontrés comme associés à une dystocie et un allongement de la durée de gestation.

Parallèlement des effets sur le développement du fœtus sont apparus : réduction du nombre de petits par portée, pertes totales de portées, réduction de l'index de naissances vivantes, altération de croissance et effets néfastes sur le poids des organes (foie, cerveau et thymus).

EFFETS PERTURBATEURS ENDOCRINIENS

L'ensemble des effets indiqués plus haut sur les organes reproducteurs eux-mêmes, sur la fertilité et sur le développement fœtal n'ont pas conduit à classer, en 2011, le prochloraz comme perturbateur endocrinien. En revanche, lors de l'évaluation d'impact des définitions d'un perturbateur endocrinien, cette substance a été classée en catégorie 1 (PE avéré) dans l'option 3 des définitions privilégiée par l'Anses. Le prochloraz figure à ce titre dans la liste des substances d'intérêt pour lesquelles une évaluation approfondie des propriétés PE est nécessaire.

Tableau 19. Valeurs toxicologiques de référence pour le PROCHLORAZ.

	Exposition aiguë	Exposition chronique	
	ARfD (mg/kg pc)	DJA (mg/kg pc/j)	AOEL (mg/kg pc/j)
Voie orale	25	10	20

Le prochloraz est un fongicide présent dans 19 PPP autorisés en France. Il peut présenter une toxicité aiguë par ingestion mais n'est pas classé pour la cancérogénicité ni pour la mutagénicité.

En revanche, le prochloraz présente une toxicité à court et à long terme par voie orale affectant principalement le foie mais aussi les organes de la reproduction masculins et féminins. En outre, il peut affecter la fertilité et le développement fœtal. Malgré ces observations, aucun classement n'est actuellement attribué au prochloraz pour la reprotoxicité.

Sur la base de l'étude d'évaluation d'impact des définitions d'un perturbateur endocrinien, il est en revanche classé comme perturbateur endocrinien avéré (catégorie 1 de l'option 3).

RÉFÉRENCES

- [1] EPHY-ANSES : <https://ephy.anses.fr/>
- [2] C.E. (2008). Règlement (CE) no 1272/2008 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2008 relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges, modifiant et abrogeant les directives 67/548/CEE et 1999/45/CE et modifiant le règlement (CE) no1907/2006.
- [3] EU Impact assessment, 2016. Screening of available evidence on chemical substances for the identification of endocrine disruptors according to different options in the context of an Impact Assessment. Specific Contract SANTE/2015/E3/SI2.706218. Final report. 2016. https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/endocrine_disruptors/docs/2016_impact_assessment_study_en.pdf
- [4] Rapport complémentaire au projet de rapport d'évaluation sur la substance active prochloraz, par États membres rapporteurs concernant l'inscription proposée de substances actives à l'annexe I de la directive 91/414 / CEE, juillet 2010 : <https://www.efsa.europa.eu/en/consultations/call/public-consultation-active-substance-prochloraz-0>
- [5] Conclusion sur l'examen de l'évaluation des risques pesticides de la substance active prochloraz par EFSA (approuvée 13 juillet 2011) : <https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/2323>

CYPERMÉTHRINE

FICHE SIGNALÉTIQUE

N°CAS : 52315-07-8

N°CE : 257-842-9

Famille chimique : Pyréthrinoïdes de synthèse, huit stéréoisomères.

Autorisations PPP en France [1] : Ephy-Anses

- ✓ 29 PPP
- ✓ Concentré émulsionnable
- ✓ Famille d'usages : insecticide. Agit sur la fonction neurologique des insectes.
- ✓ Famille chimique : la cyperméthrine est une substance de synthèse appartenant à la famille des pyréthrinoïdes. C'est une substance active avec un large champ d'action. Un seul isomère est autorisé : cyperméthrine.
- ✓ Usages autorisés : traitement des sols pour la culture du maïs et du sorgho, ainsi que le traitement des parties aériennes pour les céréales à paille, les choux, les crucifères oléagineuses, les graines protéagineuses, les haricots et pois frais, les légumineuses potagères, le lin, le maïs, le navet, l'oignon, la pomme de terre, la vigne.

CLASSIFICATION EUROPÉENNE

Actuellement, la cyperméthrine est classée en catégorie 4 pour sa nocivité par voie orale et par voie respiratoire (H302 et H332 : nocif en cas d'ingestion et par inhalation). Elle est également classée spécifiquement nocive pour les voies respiratoires (H335 : peut irriter les voies respiratoires) [2].

DANGERS SANITAIRES SUSPECTÉS OU CONFIRMÉS [3 - 5]

➤ **Exposition aiguë**

Les études disponibles réalisées chez le rat montrent une toxicité modérée après exposition aiguë par voie orale (la dose létale 50 % est élevée) et par voie respiratoire (la concentration létale 50 % est élevée).

➤ **Expositions subchronique et chronique**

EFFETS NON CMR NON PERTURBATEURS ENDOCRINIENS

○ Système nerveux périphérique

Ce type d'exposition entraîne des effets neurotoxiques chez le rat, la souris et le chien : horripilation, nervosité, troubles de la coordination des mouvements, hyperesthésie (hypersensibilité physique), démarche anormale. Ces signes cliniques étaient associés à des lésions histologiques des nerfs périphériques. En marge des études réglementaires, des études scientifiques ont confirmé ces effets et ont également identifié un stress oxydatif du tissu cérébral et des symptômes neurologiques centraux : somnolence, convulsions, salivation.

- Perte de poids, modifications biologiques, hépatotoxicité

Des pertes de poids, ou une réduction de la prise de poids, et des modifications des paramètres biologiques ont été observées chez le rat, le chien et le lapin, mais elles étaient peu sévères. Un certain nombre d'effets sur le foie ont été observés chez le rat et le lapin, mais ces observations étaient très peu précises ce qui a empêché de statuer sur la fiabilité et le niveau de sévérité de ces observations.

- Organes reproducteurs

Les études d'exposition chronique chez le rat (espèce la plus sensible) ont observé des effets testiculaires avec une atrophie tubulaire et l'apparition de calcifications.

EFFETS CANCÉROGÈNES

Les études d'exposition chronique chez le rat et la souris n'ont pas observé l'apparition de tumeurs associées.

EFFETS MUTAGÈNES

Les études réglementaires n'ont pas observé d'effet mutagène de la cyperméthrine, mais d'autres études ont observé la formation de micronoyaux sanguins. Des recherches complémentaires seraient nécessaires pour éclairer cette question.

EFFETS REPROTOXIQUES

Dans des études multigénérationnelles chez le rat, une perte de poids et une diminution de la prise alimentaire ont été observées dans la génération parentale. Par ailleurs, le poids des petits a diminué et des anomalies histologiques ont été identifiées chez eux dans le foie, les poumons, les ganglions lymphatiques et le thymus. À la dose maximale d'exposition, les animaux mâles de la génération parentale traités par la cyperméthrine présentaient une augmentation de spermatozoïdes anormaux et une réduction modérée du poids des vésicules séminales (produisent le liquide séminal nutritif pour les spermatozoïdes).

En revanche, les études sur le développement fœtal n'ont pas observé d'effet tératogène (malformations).

EFFETS PERTURBATEURS ENDOCRINIENS

La mission d'évaluation d'impact des différents scénarios de définition d'un perturbateur endocrinien a classé la cyperméthrine en catégorie 1 (PE avéré) selon l'option 3 de définition.

Tableau 20. Valeurs toxicologiques de référence pour la CYPERMETHRINE.

	Exposition aiguë	Exposition chronique	
	ARfD (mg/kg pc)	DJA (mg/kg pc/j)	AOEL (mg/kg pc/j)
Voie orale	0,2	0,05	0,06

La cyperméthrine est une substance de synthèse appartenant à la famille des pyréthrinoides, employée comme produit insecticide. Sa toxicité touche le système nerveux périphérique (effet recherché dans son action insecticide). Elle est par ailleurs considérée comme perturbateur endocrinien avéré.

RÉFÉRENCES

- [1] EPHY-ANSES : <https://ephy.anses.fr/>
- [2] C.E. (2008). Règlement (CE) no 1272/2008 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2008 relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges, modifiant et abrogeant les directives 67/548/CEE et 1999/45/CE et modifiant le règlement (CE) no1907/2006.
<https://ec.europa.eu/food/plant/pesticides/eu-pesticides-database/active-substances>
- [3] European Food Safety Authority. Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance cypermethrin. EFSA Journal 2018;16(8):5402
<https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/5402>
- [4] European Chemical Agency - Committee for Risk Assessment, 2019: Opinion proposing harmonised classification and labelling at EU level of cypermethrin.
<https://echa.europa.eu/fr/registry-of-clh-intentions-until-outcome>
- [5] EU Impact assessment, 2016. Screening of available evidence on chemical substances for the identification of endocrine disruptors according to different options in the context of an Impact Assessment. Specific Contract SANTE/2015/E3/SI2.706218. Final report. 2016.
https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/endocrine_disruptors/docs/2016_impact_assessment_study_en.pdf

MÉTAZACHLORE

FICHE SIGNALÉTIQUE

N°CAS : 67129-08-2

N°CE : 266-583-0

Famille chimique : Chloroacétanilide

Autorisations PPP en France [1] :

- ✓ 47 produits
- ✓ Famille d'usage : herbicides
- ✓ Usages autorisés : désherbage du chou, des crucifères oléagineux, du navet, des plantes porte graine (pensée, ancolie, marguerite, chou, girofle-ravenelle, navet, radis), de certaines plantes à parfum, aromatiques, médicinales et condimentaires (PPAMC : piloselle, véronique officinale, radis noir, passiflore, pastel des teinturiers).

CLASSIFICATION EUROPÉENNE

Le métazachlore est actuellement classé en catégorie 1B comme allergisant cutané (H317 : peut provoquer une allergie cutanée) et en catégorie 2 comme cancérogène (H351 : susceptible de provoquer le cancer). Son approbation se termine en juillet 2022 [2].

DANGERS SANITAIRES SUSPECTÉS OU CONFIRMÉS [3-5]

➤ **Exposition aiguë**

Le métazachlore est peu toxique en exposition aiguë que ce soit par voie orale, par contact cutané ou par voie respiratoire. En effet, les doses létales 50 % sont très élevées. Par ailleurs, il n'est pas irritant pour la peau ni pour les yeux. En revanche, il présente un pouvoir allergisant pour la peau, d'où son classement en catégorie 1B (H317).

➤ **Exposition subchronique et chronique**

EFFETS NON CMR NON PERTURBATEURS ENDOCRINIENS

Des expositions répétées ont été testées chez le rat, la souris et le chien.

Le foie est le principal organe cible du métazachlore aux doses élevées dans les trois espèces avec hépatomégalie et modification histologiques. Une légère anémie a également été observée chez le rat, une augmentation du poids des reins chez la souris et les deux effets ont été observés chez le chien. Considérant le niveau élevé des doses nécessaires pour entraîner ces effets, aucun classement de toxicité n'a été attribué à cette substance pour ce type d'exposition.

EFFETS CANCÉROGÈNES

Ils ont été recherchés par des expositions chroniques chez le rat et la souris.

Chez le rat, le métazachlore a clairement montré des effets cancérogènes avec l'apparition d'adénomes et de carcinomes hépatiques chez les femelles. La réponse était moins nette chez les mâles, possiblement en raison d'une plus faible dose par kg de poids corporel. Des lésions

hépatiques ont, en effet, également été observées chez les mâles comme chez les femelles : hypertrophie hépatocellulaire, masses cellulaires intra-hépatiques, hépatomégalies, augmentation dose dépendante de la production de certains enzymes et protéines hépatiques. L'effet cancérigène n'a donc pas été considéré sexe dépendant. Le mécanisme d'action semble être l'activation de certains enzymes stimulant la prolifération des cellules hépatiques.

Chez la souris mâle, le métazachlore montre un faible effet cancérigène sur le rein (adénomes corticaux).

Ces observations auraient pu faire classer le métazachlore en cancérigène de catégorie 1B mais, en l'absence d'effet mutagène observé ni in vitro, ni in vivo, la substance a été classée en catégorie 2.

EFFETS MUTAGÈNES

Les tests réalisés in vitro et in vivo n'ont pas montré d'effet mutagène du métazachlore.

EFFETS REPROTOXIQUES

Aucun effet n'a été observé sur la fertilité, ni sur le développement foetal chez le rat ni le lapin.

EFFETS PERTURBATEURS ENDOCRINIENS

L'étude d'impact des différentes définitions d'un perturbateur endocrinien a classé le métazachlore en catégorie 2, selon l'option 3 des définitions, c'est-à-dire en perturbateur endocrinien présumé.

Tableau 21. Valeurs toxicologiques de référence pour le METAZACHLORE

	Exposition aiguë	Exposition chronique	
	ARfD (mg/kg pc)	DJA (mg/kg pc/j)	AOEL (mg/kg pc/j)
Voie orale	0,5	0,08	0,2

Le métazachlore est un herbicide et 47 produits le contenant sont autorisés en France. Les risques sont de type cancérigène : l'exposition chronique à cette substance est susceptible d'entraîner un cancer du foie. Le métazachlore est par ailleurs un perturbateur endocrinien présumé.

RÉFÉRENCES

- [1] EPHY-ANSES : <https://ephy.anses.fr/>
- [2] C.E. (2008). Règlement (CE) no 1272/2008 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2008 relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges, modifiant et abrogeant les directives 67/548/CEE et 1999/45/CE et modifiant le règlement (CE) no1907/2006.
<https://ec.europa.eu/food/plant/pesticides/eu-pesticides-database/active-substances>
- [3] EFSA Scientific Report (2008) 145, 1-132 Conclusion on the peer review of metazachlor
<https://www.efsa.europa.eu/fr/search?s=métazachlore>
- [4] European Chemical Agency - Committee for Risk Assessment, 2008: Opinion proposing harmonised classification and labelling at EU level of metazachlor.
<https://echa.europa.eu/fr/registry-of-clh-intentions-until-outcome>
- [5] EU Impact assessment, 2016. Screening of available evidence on chemical substances for the identification of endocrine disruptors according to different options in the context of an Impact Assessment. Specific Contract SANTE/2015/E3/SI2.706218. Final report. 2016.
https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/endocrine_disruptors/docs/2016_impact_assessment_study_en.pdf

DIMÉTHOMORPHE

FICHE SIGNALÉTIQUE

N°CAS : 110488-70-5

N°CE : 404-200-2

Famille chimique : Acide cinnamique

Autorisations PPP en France [1] :

- ✓ 29 PPP contiennent du diméthomorphe
- ✓ Famille d'usage : fongicide
- ✓ Usages autorisés : traitement des parties aériennes de la pomme de terre

CLASSIFICATION EUROPÉENNE

Le diméthomorphe n'est actuellement classé pour aucun danger vis-à-vis de la santé humaine [2]. Néanmoins, son approbation venant à échéance en juillet 2022, cette substance est en cours de réévaluation par le RAC et l'Efsa.

DANGERS SANITAIRES SUSPECTÉS OU CONFIRMÉS [3 - 6]

➤ *Exposition aiguë*

Les risques associés à une exposition aiguë au diméthomorphe sont faibles quelle que soit la voie d'exposition, orale, cutanée ou respiratoire (Doses létales 50 % élevées). Par ailleurs, cette substance n'a pas montré d'effet irritant pour les yeux ou la peau, ni d'effet allergisant.

➤ *Exposition subchronique et chronique*

EFFETS NON CMR NON PERTURBATEURS ENDOCRINIENS

Après une exposition comprise entre 4 semaines et 1 an du rat, de la souris et du chien, cette dernière espèce est apparue la plus sensible avec des atteintes du foie, des testicules et de la prostate (augmentations du poids).

Une diminution de la prise de poids et des altérations des cellules hépatiques chez le rat femelle ont été observées dans les études d'exposition chronique.

EFFETS CANCÉROGÈNES

Les effets d'expositions à long terme (2 ans) ont été étudiés chez le rat et la souris.

L'incidence des tumeurs prostatiques a augmenté chez le rat, mais de façon non statistiquement significative par rapport aux témoins. Des adénomes testiculaires ont également été observés chez le rat, mais la survie des animaux était la même dans le groupe exposé et le groupe non exposé. De plus, il n'y a pas de progression naturelle entre adénome bénin et carcinome malin. Finalement, le diméthomorphe n'a pas été classé pour le risque cancérogène.

Aucune tumeur n'est apparue chez la souris.

EFFETS MUTAGÈNES

Ils ont été étudiés dans 7 études in vitro et 1 étude in vivo. Aucune altération du génome (mutation, aberration chromosomique, transformation cellulaire) n'a été observée. Le diméthomorphe n'est donc pas classé comme substance mutagène.

EFFETS REPROTOXIQUES

○ Fonction sexuelle et fertilité

Depuis l'approbation de 2007 pour laquelle les résultats évoqués plus haut ont été analysés, de nouvelles études ont été produites sur les effets reprotoxiques du diméthomorphe. Cela a conduit à refaire l'évaluation de ces effets au niveau européen dans le cadre du renouvellement de l'approbation. Ces nouvelles données ont été analysées en prenant en compte les anciens résultats sur les effets concernant la prostate et les testicules.

Dans une étude bigénérationnelle chez le rat, sans effet toxique direct en dehors d'une réduction de la prise de poids avant accouplement, une réduction modérée, mais statistiquement significative de la durée de la gestation a été observée dans les deux générations par rapport aux témoins. La sexualité et la fertilité n'ont pas été altérées. Néanmoins, les paramètres spermatiques, du cycle menstruel et le poids des organes reproducteurs n'ont pas été étudiés.

Dans l'extension d'une étude mono-générationnelle sur 25 rats mâles et 25 rats femelles, des effets ont été observés sur le poids du foie, associés à une hypertrophie des cellules hépatiques centro-lobulaires. Dans le même temps, une réduction absolue et relative du poids des vésicules séminales (stockage du liquide séminal nutritif des spermatozoïdes) a été constatée, de même que la réduction du poids de la prostate. Chez les femelles, la durée de gestation était raccourcie et la croissance pondérale des petits était affectée. Les autres effets étaient une anomalie modérée de la distance anogénitale et de la séparation préputiale chez les mâles, un retard de l'ouverture vaginale chez les femelles ce qui équivaut à un retard pubertaire.

Pour le RAC, ces résultats sont la conséquence d'un effet anti-androgénique de la substance par ailleurs démontré in vitro.

○ Développement fœtal

Les effets du diméthomorphe a été étudié chez le lapin et le rat.

Chez le rat, une augmentation modérée de la perte des portées a été notée sans que cette augmentation ne soit statistiquement significative. Chez le lapin, une augmentation du taux d'avortements a été observée.

Finalement, les résultats des essais chez le rat sur la fertilité, ajoutés à la réduction du poids de la prostate et des vésicules séminales, à l'augmentation du poids des testicules sans modification histologique, à l'apparition d'adénomes des cellules interstitielles testiculaires, et ajoutés, chez le chien, à l'augmentation de la fréquence de fibroses interstitielles prostatiques conduisent le RAC à recommander le classement du diméthomorphe en reprotoxique de catégorie 1B (H360F : peut nuire à la fertilité).

EFFETS PERTURBATEURS ENDOCRINIENS

L'étude d'impact des différentes définitions d'un perturbateur endocrinien a classé le diméthomorphe en catégorie 2, selon l'option 3 des définitions, c'est-à-dire en perturbateur endocrinien présumé.

Tableau 22. Valeurs toxicologiques de référence pour le DIMETHOMORPHE

	Exposition aiguë	Exposition chronique	
	ARfD (mg/kg pc)	DJA (mg/kg pc/j)	AOEL (mg/kg pc/j)
Voie orale	0,6	0,05	0,15

Le diméthomorphe est un fongicide et 29 produits le contenant sont actuellement autorisés en France. Les risques de reprotoxicité en exposition chronique n'ont pu être mis en évidence que récemment. Plus précisément, il s'agit de perturbations de la fonction sexuelle et de la fertilité. Actuellement non classée, cette substance sera probablement classée en catégorie R1B pour ce risque. L'exposition chronique à cette substance est par ailleurs susceptible d'entraîner un cancer du foie.

RÉFÉRENCES

- [1] EPHY-ANSES : <https://ephy.anses.fr/>
- [2] C.E. (2008). Règlement (CE) no 1272/2008 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2008 relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges, modifiant et abrogeant les directives 67/548/CEE et 1999/45/CE et modifiant le règlement (CE) no1907/2006.
<https://ec.europa.eu/food/plant/pesticides/eu-pesticides-database/active-substances>
- [3] EFSA – 2006 Conclusion regarding the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance dimethomorph
<https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/rn-82>
- [4] European Chemical Agency - Committee for Risk Assessment, 2019: Opinion proposing harmonised classification and labelling at EU level of dimethomorph.
<https://echa.europa.eu/fr/registry-of-clh-intentions-until-outcome>
- [5] Renewal Assessment Report, Sweden, 2017.
<https://www.efsa.europa.eu/en/consultations/call/180410>
- [6] EU Impact assessment, 2016. Screening of available evidence on chemical substances for the identification of endocrine disruptors according to different options in the context of an Impact Assessment. Specific Contract SANTE/2015/E3/SI2.706218. Final report. 2016.
https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/endocrine_disruptors/docs/2016_impact_assessment_study_en.pdf

MÉTALAXYL

FICHE SIGNALÉTIQUE

➤ *Métalaxyl*

N°CAS : 57837-19-1

N°CE : 260-979-7

Famille chimique : Phénylamide

Autorisations PPP en France [1]:

- ✓ 1 seul PPP contient le métalaxyl (REDIGO M).
- ✓ Famille d'usage : fongicide
- ✓ Usages autorisés : traitement des semences de maïs et de maïs doux.

➤ *Métalaxyl-M*

N°CAS : 70630-17-0

N°CE : 615-135-6

Famille chimique : Phénylamide

Autorisations PPP en France [1]:

- ✓ 13 PPP
- ✓ Famille d'usage : fongicide
- ✓ Usages autorisés : traitement de la partie aérienne et/ou traitement des semences de tomate (cultivée sous abri et hors-sol), de pomme de terre, des arbres et arbustes, de cultures florales, des plantes vertes, de cultures ornementales, de vigne, de rosier, de salsifis, d'épinard, de tabac, de carotte, de fraisier, de chicorées (production d'endives), de choux, de houblon, de maïs, de maïs doux, de sorgho, de betterave potagère, industrielle et fourragère, de laitue, de lin, de navet, de pavot, de plantes à parfum, aromatiques, médicinales et condimentaires (PPAMC), de graines protéagineuses, de légumineuses fourragères et potagères (sèches), de pois écosés frais, de tournesol et pour les plantes porte-graine.

CLASSIFICATION EUROPÉENNE

Le métalaxyl est inscrit à l'annexe VI (CE) No 1272/2008. Il est classé en catégorie 4 pour sa toxicité aiguë par voie orale (H302 : nocif en cas d'ingestion) et en catégorie 1 pour son effet allergisant cutané (H317 : peut provoquer une allergie cutanée). Le métalaxyl-M est classé dans la même catégorie de toxicité aiguë par voie orale, mais n'est pas classé pour un effet allergisant. En revanche, il est classé en catégorie 1 pour ses effets irritants oculaires (H318 : provoque des lésions oculaires graves).

Aucun classement pour la cancérogénicité ni pour la mutagénicité ni pour la reprotoxicité n'est attribué à ces deux substances [2].

Elles ne sont pas citées comme substance perturbatrice du système endocrinien dans la stratégie communautaire en 2004 et 2007. Par contre, le métalaxyl est classé en catégorie I de l'option 3 de l'impact assessment pour l'effet perturbateur endocrinien selon l'Anses [3].

DANGERS SANITAIRES SUSPECTÉS OU CONFIRMÉS [3-5]

Le métalaxyl-M et le métalaxyl (racémate) présentent une toxicité à court terme similaire.

➤ **Exposition aiguë**

Chez le rat, une toxicité aiguë faible à modérée a été observée lorsque le métalaxyl-M était administré par voie orale, cutanée ou par inhalation (dose létale 50 % élevée). Aucune irritation cutanée ou potentiel de sensibilisation cutanée n'a été observée, mais cette substance a provoqué une irritation sévère des yeux de lapin.

Le métalaxyl a produit des effets qualitativement et quantitativement similaires par voie orale, mais pas d'irritation oculaire chez le lapin. En revanche, cette substance a montré un potentiel de sensibilisation cutanée chez le cobaye.

➤ **Exposition subchronique et chronique**

EFFETS NON CMR NON PERTURBATEURS ENDOCRINIENS

Les expositions chroniques et subchroniques au métalaxyl-M et au métalaxyl montrent des effets similaires sur :

- Le foie

Une augmentation réversible du poids du foie, accompagnée d'une hypertrophie hépatocellulaire centro-lobulaire a été observée après une exposition de 28 jours chez le rat. Des études subchroniques chez le chien (90 jours, 6 mois, 1 et 2 ans) ont montré une augmentation de l'activité des enzymes hépatiques phosphatase alcaline (AP) et alanine aminotransférase (ALAT) à la dose maximale d'exposition. Ces modifications indiquent des effets hépatiques de l'exposition et ont été considérées comme à l'origine de l'augmentation du poids du foie.

Les études à long terme chez la souris et le rat ont montré aussi une toxicité hépatique très légère, représentée par une augmentation du poids du foie et une vacuolisation hépatocytaire péri-acinaire.

Aucune augmentation de l'incidence des tumeurs liée au traitement n'a été observée.

- Le système hématopoïétique

À des doses élevées, le métalaxyl a également produit une hématopoïèse extra-médullaire (en dehors de la moelle osseuse) chez le rat (étude de 28 jours) et une anémie chez le chien. Le lien entre ces deux phénomènes (l'anémie pourrait provoquer l'hématopoïèse extra-médullaire) n'est pas fait dans l'évaluation.

- Autres effets

Lors d'une exposition à long terme, une incidence accrue d'atrophie des testicules a été observée chez le rat, mais le lien entre cette observation et un effet toxique de la substance est paru incertain en raison du profil toxicologique global du métalaxyl-M.

Des augmentations du poids des reins et du taux d'albumine chez le chien ont été enregistrées aux doses maximales.

EFFETS CANCÉROGÈNES, MUTAGÈNES, REPROTOXIQUES

Aucun potentiel de génotoxicité, de cancérogénicité n'a été attribué à la substance active. Aucun effet n'a été observé sur la reproduction ou la fertilité chez le rat et sur les paramètres de développement chez le lapin. Une ossification retardée a été observée dans une étude de toxicité pour le développement, chez le rat, menée avec du métalaxyl, mais à des doses provoquant des signes de toxicité maternelle sévère, et même une mortalité, dédouanant ainsi un effet tératogène spécifique.

EFFETS PERTURBATEURS ENDOCRINIENS

Lors de l'évaluation d'impact des différentes définitions d'un perturbateur endocrinien, l'option 3 de définition classe le Métalaxyl en catégorie 1 : perturbateur endocrinien avéré.

Tableau 23. Valeurs toxicologiques de référence pour le METALAXYL

	Exposition aiguë	Exposition chronique	
	ARfD (mg/kg pc)	DJA (mg/kg pc/j)	AOEL (mg/kg pc/j)
Voie orale	0,5	0,08	0,08

Le métalaxyl et son isomère actif métalaxyl-M sont des fongicides existants en 21 PPP autorisés en France. Ils peuvent provoquer une irritation des yeux et une sensibilisation cutanée suite à une exposition aiguë. De plus, ces substances présentent une toxicité à court et à long terme par voie orale affectant principalement le foie et le système hématopoïétique à des niveaux d'exposition élevés. Le métalaxyl ne montre pas un effet cancérogène, ni mutagène, ni reprotoxique. Cependant, il est classé comme perturbateur endocrinien avéré dans l'option 3 de définition d'un PE par l'impact assessment de 2016.

RÉFÉRENCES

- [1] EPHY-ANSES : <https://ephy.anses.fr>
- [2] C.E. (2008). Règlement (CE) no 1272/2008 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2008 relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges, modifiant et abrogeant les directives 67/548/CEE et 1999/45/CE et modifiant le règlement (CE) no1907/2006.
<https://ec.europa.eu/food/plant/pesticides/eu-pesticides-database/active-substances>
- [3] EU Impact assessment, 2016. Screening of available evidence on chemical substances for the identification of endocrine disruptors according to different options in the context of an Impact Assessment. Specific Contract SANTE/2015/E3/SI2.706218. Final report. 2016.
https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/endocrine_disruptors/docs/2016_impact_assessment_study_en.pdf

- [4] Conclusion sur l'examen de l'évaluation des risques liée à la substance active métalaxyl-M par l'EFSA (approuvée le 19 janvier 2015) :
<https://www.efsa.europa.eu/fr/efsajournal/pub/2987>
- [5] Renewal Assessment Report métalaxyl-M, novembre 2013 :
<https://www.efsa.europa.eu/fr/consultations/call/public-consultation-active-substance-metalaxyl-m>

IPCONAZOLE

FICHE SIGNALÉTIQUE

N°CAS : 125225-28-7

N°CE : 603-038-1

Famille chimique :

Autorisations PPP en France (Anses-EPHY) : 6 [1]

- ✓ LEGURAME LIQUIDE
- ✓ Famille d'usages : fongicide
- ✓ Usages autorisés : traitement des semences de maïs, blé, orge, avoine, seigle.

CLASSIFICATION EUROPÉENNE [2]

Actuellement, l'ipconazole est classé par l'ECHA en catégorie 4 pour sa toxicité en exposition aiguë par voie orale (H302 : nocif en cas d'ingestion), en catégorie 2 pour sa toxicité en expositions répétées (H373 : risque présumé d'effets graves pour les yeux, la peau et le foie), en catégorie 1B pour sa reprotoxicité (H360D : peut nuire au fœtus).

DANGERS SANITAIRES SUSPECTÉS OU CONFIRMÉS [3,4]

➤ **Exposition aiguë**

L'exposition aiguë à l'ipconazole a été testée chez le rat et la souris par voie orale, cutanée et respiratoire. Le niveau de la dose létale 50 % pour chacune des voies a conduit au classement en catégorie 4 pour la voie orale.

Les effets irritants cutanés ont été recherchés chez le lapin et un simple érythème rapidement réversible a été observé. De même, le faible niveau d'irritation oculaire, testé également chez le lapin, n'a pas conduit au classement de la substance pour ces dangers.

Les données sont rares sur ce point, mais aucune étude n'a identifié d'effet allergisant respiratoire de l'ipconazole. Par ailleurs, aucun effet allergisant cutané n'a été observé lors des tests chez le cobaye.

➤ **Exposition subchronique et chronique**

EFFETS NON CMR NON PERTURBATEURS ENDOCRINIENS

L'exposition à des doses répétées, quelle que soit la voie considérée, chez le rat, la souris et le chien a révélé plusieurs types d'effets néfastes :

- Les yeux

Opacités, cataractes et dégénérescences du cristallin ont été observées chez le chien. Ces effets ont été attribués à une baisse du cholestérol sanguin.

- Le foie et les surrénales

Des foyers de nécrose hépatocytaire (minimes à modérés) ont été observés chez la souris et chez le chien. Par ailleurs, des dépôts lipidiques ont été notés dans le foie et les glandes surrénales chez le rat et la souris.

- Autres effets

Un rougissement cutané généralisé a également été observé chez le chien après une exposition par voie orale prolongée.

EFFETS CANCÉROGÈNES

Ils ont été recherchés chez le rat et la souris dans deux études d'exposition chronique par voie orale. Les résultats obtenus n'ont pas montré d'effet cancérogène pouvant conduire au classement de l'ipconazole pour ce danger.

EFFETS MUTAGÈNES

Les résultats de plusieurs essais in vitro et d'une étude in vivo n'ont pas montré de risque mutagène associé à une exposition à l'ipconazole.

EFFETS REPROTOXIQUES

- Fertilité

Les effets sur la fertilité et la fonction sexuelle ont été recherchés par une étude bigénérationnelle chez le rat et les résultats n'ont pas détecté d'effet de ce type.

- Développement fœtal

Une diminution du nombre de fœtus vivants par portée, une augmentation des fausses-couches et une réduction du poids fœtal ont été observées chez le rat. Ces paramètres et le sex-ratio ont également été altérés chez le lapin, en présence d'une toxicité maternelle.

Les effets tératogènes ont été recherchés chez le rat et le lapin.

Dans les études préliminaires chez le rat, une perte de poids maternel a été observée au moment de l'organogenèse fœtale, mais qui était rapidement réversible à l'arrêt de l'exposition.

Chez le fœtus, plusieurs types de malformations ont été observés : microphthalmie, déformations de la queue, méningo-encéphalocèle (protrusion du tissu cérébral hors du crâne), micrognathie, omphalocèle (protrusion du péritoine à l'ombilic). Au total, 11 fœtus appartenant à quatre portées différentes montraient au moins une malformation.

Dans les études princeps chez le rat, la toxicité maternelle était mineure (faible perte de poids).

Chez le fœtus, deux cas de microphthalmie unilatérale ont été à nouveau observés, dans deux portées différentes. L'un des fœtus présentait également une fente palatine et une fente labiale.

Chez le lapin, les malformations les plus fréquentes étaient des anomalies de la queue, mais d'autres anomalies du squelette ont été observées : côte surnuméraire (rat et lapin).

Finalement, les malformations du globe oculaire et de la queue ont été spécifiquement observées après une exposition à l'ipconazole dans deux espèces différentes, dans trois études sur quatre et sur plusieurs portées dans deux des études.

Tableau 24. Valeurs toxicologiques de référence pour l'IPCONAZOLE

	Exposition aiguë	Exposition chronique	
	ARfD (mg/kg pc)	DJA (mg/kg pc/j)	AOEL (mg/kg pc/j)
Voie orale	0,015	0,015	0,015

L'ipconazole est un fongicide contenu dans 6 PPP autorisés en France (protection des semences de céréales). Il est toxique lors d'expositions répétées pour les yeux, le foie et la peau.

Il n'a pas montré d'effet cancérigène, ni mutagène ni perturbateur endocrinien.

En revanche, l'exposition à l'ipconazole présente un risque de malformation fœtale.

RÉFÉRENCES

- [1] EPHY-ANSES : <https://ephy.anses.fr>
- [2] Harmonised classification - Annex VI of Regulation (EC) No 1272/2008 (CLP Regulation) <https://echa.europa.eu/fr/information-on-chemicals/cl-inventory-database>
- [3] European Chemical Agency - Committee for Risk Assessment, 2018: Opinion proposing harmonised classification and labelling at EU level of ipconazole. <https://echa.europa.eu/fr/registry-of-clh-intentions-until-outcome>
- [4] EFSA – Conclusion on pesticide peer review of the pesticide risk assessment of the active substance ipconazole, EFSA Journal 2013;11(4):3181. <https://www.efsa.europa.eu/en/search?s=2013%3B11%284%29%3A3181>

PYRIPROXYFÈNE

FICHE SIGNALÉTIQUE

N°CAS : 95737-68-1

N°CE : 429-800-1

Famille chimique : Phényléther

Autorisations PPP en France [1]:

- ✓ 7 PPP
- ✓ Famille d'usage : insecticide
- ✓ Usages autorisés : traitement de la partie aérienne d'agrumes, des arbres et arbustes, cerisier, concombre, cultures florales, plantes vertes, fraisier, olivier, pêcher, poivron, pommier, prunier, rosier, tomate et vigne.

CLASSIFICATION EUROPÉENNE

Le pyriproxifène n'est pas inscrit dans l'annexe VI (CE) No 1272/2008 [2]. Aucun classement pour la cancérogénicité ni pour la mutagénicité ni pour la reprotoxicité n'est attribué à cette substance. Le pyriproxifène n'est pas cité comme substance perturbatrice du système endocrinien dans la stratégie communautaire en 2004 et 2007.

Par contre, la commission d'évaluation des définitions d'un perturbateur endocrinien l'a classé en perturbateur endocrinien de catégorie I (perturbateur endocrinien avéré) dans l'option 3 de cette évaluation [3].

DANGERS SANITAIRES SUSPECTÉS OU CONFIRMÉS [3-8]

➤ **Exposition aiguë**

Le pyriproxifène présente une faible toxicité aiguë lorsqu'il est administré par voie orale, cutanée ou respiratoire chez le rat ou la souris. Les signes cliniques de toxicité observés après l'exposition aiguë par voie orale étaient la diarrhée, des selles molles et une diminution de l'activité spontanée. Après une exposition aiguë par inhalation, les signes cliniques transitoires comprenaient la salivation et l'incontinence urinaire.

Le pyriproxifène n'est pas un irritant pour la peau ou les yeux et il est peu probable que ce soit un sensibilisant cutané. Il est conclu également que le pyriproxifène n'a pas de potentiel phototoxique.

➤ **Exposition chronique et subchronique**

EFFETS NON CMR NON PERTURBATEURS ENDOCRINIENS

○ Foie

Les études de courte et moyenne durée (28 jours et 6 mois) sur le rat et sur le chien (90 jours et 1 an) ont montré une augmentation du poids du foie, des signes pathologiques et histopathologiques tels qu'une hypertrophie hépatocellulaire, et des modifications de l'activité

biochimique indiquant une lésion hépatique et qui se traduisent par une augmentation des concentrations sanguines en γ -glutamyl transpeptidase, triglycérides et cholestérol.

Une autre étude de 90 jours chez le rat a également montré des modifications histopathologiques du foie (augmentation du contenu cytoplasmique des cellules et réduction du rapport noyau/cytoplasme).

En exposition chronique, le poids du foie a augmenté également chez la souris. La toxicité hépatique évoquée plus haut (augmentation du cholestérol sérique, augmentation de la γ -glutamyl transférase, augmentation de la phosphatase alcaline) a été observée chez les rats mâles dans une étude d'exposition chronique de 2 ans. En outre, une augmentation du poids absolu et relatif du foie a été observée à la dose maximale, avec une augmentation de l'incidence des zones sombres dans le foie chez les femelles et une nécrose hépatique chez les mâles.

- Reins

Durant une étude d'exposition chronique chez la souris (78 semaines), le poids absolu des reins a diminué chez les mâles. De plus, une augmentation de l'incidence des reins granuleux/dénoyautés /rugueux a été notée chez les mâles et les femelles à la dose maximale, principalement chez les animaux spontanément décédés. De plus, l'examen histopathologique des reins a révélé une incidence accrue de minéralisation des tubules rénaux, de néphropathie chronique progressive et d'atrophie corticale segmentaire chez les mâles et/ou les femelles.

Dans une autre étude sur deux générations chez le rat, une augmentation du poids des reins chez les mâles était associée à une néphrite interstitielle chronique observée au microscope.

- Système hématologique

Les résultats hématologiques d'une étude chez le rat (90 jours) ont montré une diminution du nombre d'érythrocytes, de l'hémoglobine et des valeurs d'hématocrite. Une diminution statistiquement significative de l'hémoglobine et de l'hématocrite a également été notée chez les souris dans une autre étude d'exposition chronique (78 semaines).

- Autres effets

Chez les souris, une amylose systémique (dépôts protéiques anormaux dans les tissus) a été observée. Les organes touchés étaient nombreux : cortex des glandes surrénales, thyroïde, cœur, rate, reins, foie, estomac, ovaires, testicules, etc.

EFFETS CANCÉROGÈNES, MUTAGÈNES, REPROTOXIQUES

Les études spécifiques in vivo et in vitro n'ont pas montré d'effet mutagène. La preuve d'un effet cancérigène potentiel (hémangiosarcome hépatique) était trop faible pour classer le pyriproxifène. L'activité sexuelle, la fertilité et le développement du fœtus n'ont pas montré de dysfonctionnement conduisant à classer le pyriproxifène.

EFFETS PERTURBATEURS ENDOCRINIENS

Des effets anti-androgéniques (diminution de la testostérone et du poids des organes sensibles aux androgènes, retard de la séparation préputiale) ont été observés dans une étude mécanistique menée chez les rats mâles pubères. Par ailleurs, le pyriproxifène a été classé en

catégorie 1 (PE avéré) dans l'étude d'impact des différents scénarios de définitions. Néanmoins, les études menées dans le cadre réglementaire n'ont pas permis de classer le pyriproxifène comme perturbateur endocrinien.

Tableau 25. Valeurs toxicologiques de référence du PYRIPROXYFENE

	Exposition aiguë	Exposition chronique	
	ARfD (mg/kg pc)	DJA (mg/kg pc/j)	AOEL (mg/kg pc/j)
Voie orale	1	0,05	0,04

Le pyriproxifène est un insecticide présent dans 7 PPP autorisés en France. Il montre une faible toxicité aiguë. En revanche, il présente une toxicité à court et à long terme par voie orale affectant principalement le foie, les reins et le système hématologique. Aucun classement pour la cancérogénicité ni pour la mutagénicité ni pour la reprotoxicité n'est attribué à cette substance.

Son caractère perturbateur endocrinien reste à prouver sur le plan réglementaire, mais semble aujourd'hui affirmé.

RÉFÉRENCES

- [1] EPHY-ANSES : <https://ephy.anses.fr/>
- [2] C.E. (2008). Règlement (CE) no 1272/2008 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2008 relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges, modifiant et abrogeant les directives 67/548/CEE et 1999/45/CE et modifiant le règlement (CE) no1907/2006.
- [3] EU Impact assessment, 2016. Screening of available evidence on chemical substances for the identification of endocrine disruptors according to different options in the context of an Impact Assessment. Specific Contract SANTE/2015/E3/SI2.706218. Final report. 2016. https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/endocrine_disruptors/docs/2016_impact_assessment_study_en.pdf
- [4] Examen par les pairs de l'évaluation des risques pesticides de la substance active pyriproxifène par EFSA (approuvée 17 May 2019) : <https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/5732>
- [5] Projet de rapport d'évaluation et proposition de décision des Pays-Bas préparés dans le cadre de l'approbation éventuelle du pyriproxifène en vertu du règlement (CE) 1107/2009, novembre 2017 : <https://www.efsa.europa.eu/en/consultations/call/180508>

- [6] Document de consultation par l'ARLA : Projet de décision de réévaluation (PRVD2019-10) Pyriproxyfène et préparations commerciales connexes (2019) :
<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/securite-produits-consommation/pesticides-lutte-antiparasitaire/public/consultations/decisions-reevaluation/2019/pyriproxyfene/document.html>
- [7] Décision de réévaluation (RVD2021-03) par l'ARLA : pyriproxyfène et préparations commerciales connexes (2021) :
<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/securite-produits-consommation/rapports-publications/pesticides-lutte-antiparasitaire/decisions-mises-jour/decision-reevaluation/2021/pyriproxyfene.html>
- [8] Rapport final de renouvellement de la substance active Pyriproxyfène Finalisé en vue du renouvellement de l'approbation du pyriproxyfène en tant que substance active conformément au règlement (CE) no 1107/20091 (2020) :
https://ec.europa.eu/food/plant/pesticides/eu-pesticides-database/active-substances/?event=as.details&as_id=1100

HALOSULFURON-MÉTHYL

FICHE SIGNALÉTIQUE

N°CAS : 100784-20-1

N°CE : 600-130-3

Famille chimique : Sulfonylurée

Autorisations PPP en France [1]:

- ✓ 1 seul PPP : PERMIT PHILAGRO
- ✓ Famille d'usage : herbicide
- ✓ Usages autorisés : le désherbage se fait seulement pour le riz.

CLASSIFICATION EUROPÉENNE

Actuellement, l'halosulfuron-méthyl n'est pas inscrit dans l'annexe VI (CE) No 1272/2008 [2]. Pour son approbation en 2013, l'Efsa avait proposé un classement en catégorie 2 pour la reprotoxicité, classement qui n'a pas été entériné à l'époque [3]. Par contre, elle est actuellement classée toxique pour la reproduction par l'ECHA [4] et le Risk Assessment Committee (RAC) a proposé en 2017 son classement en catégorie 1B pour ce danger [5]. L'expiration de son approbation interviendra en septembre 2023 et son classement sera alors probablement revu.

L'halosulfuron-méthyl n'est pas classée comme substance perturbatrice du système endocrinien.

DANGERS SANITAIRES SUSPECTÉS OU CONFIRMÉS [3,5-8]

➤ **Exposition aiguë**

Chez le rat, une faible toxicité aiguë a été observée lorsque l'halosulfuron-méthyl était administré par voie orale, cutanée ou respiratoire. La substance provoquait une irritation oculaire minime chez le lapin et était non irritante pour la peau. De plus, elle ne provoquait pas de sensibilisation cutanée chez les cobayes. Néanmoins, les préparations commerciales, telles que Permit, étaient légèrement toxiques par voie orale, cutanée et par inhalation chez le rat. et ces produits étaient également légèrement irritants pour les yeux et pour la peau des lapins. Compte-tenu de ces effets minimes, aucune classification pour la toxicité aiguë par voie orale, cutanée et par inhalation n'est justifiée sur la base des critères du CLP.

➤ **Exposition subchronique et chronique**

EFFETS NON CMR NON PERTURBATEURS ENDOCRINIENS

Lors d'expositions répétées chez le rat, la souris et le chien, pendant des durées allant de 21 jours à 1 an, aucun organe particulier n'a été identifié comme site d'un effet toxique spécifique. Le principal effet observé lors de ces expositions répétées à l'halosulfuron-méthyl était la réduction de la prise de poids corporel chez le chien, le rat et la souris. Le chien était l'espèce la plus sensible et quelques perturbations minimales et sans gravité de paramètres biochimiques et

hématologiques ont été observés. Une seule étude de 21 jours chez le rat a montré des modifications cellulaires dégénératives dans le pancréas.

Dans les études d'exposition chronique de 2 ans, aucune toxicité spécifique n'a été observée sur un organe particulier.

EFFETS CANCÉROGÈNES

Les études ont été faites sur des durées de 18 mois à 2 ans chez le rat et la souris. Aucun effet cancérogène de la substance n'a été observé, les cas de tumeurs survenus ont été jugés non liés à celle-ci.

EFFETS MUTAGÈNES

Les études ont été faites in vitro (cellules) et in vivo chez la souris : aucun effet cytotoxique ni génotoxique n'a été observé.

EFFETS REPROTOXIQUES

Les effets sur la fonction sexuelle, la fertilité ont été étudiés chez le rat, les effets sur le développement ont été étudiés chez le rat et le lapin.

Dans les deux espèces, ont été observées une augmentation de la fréquence des fausses-couches précoces ainsi que des malformations du squelette. Chez le rat, on a en plus observé une réduction sévère du poids fœtal, un retard de croissance fœtale, ainsi que des malformations cardiaques. Chez le lapin, le nombre de petits par portée était diminué aux doses élevées. Ces effets n'ont pas été considérés comme étant la conséquence d'une toxicité maternelle et le comité d'évaluation du risque (RAC) de l'ECHA a conclu que le niveau de preuve était suffisant pour classer l'halosulfuron-méthyl en R1B (H360D : peut nuire au fœtus).

Concernant la fertilité chez le rat, les effets de l'halosulfuron-méthyl sur les performances reproductives se sont produits à des doses plus élevées que celles provoquant une toxicité maternelle ou infantile et le taux de grossesse après accouplement n'a pas été considéré comme significativement diminué.

EFFET PERTURBATEUR ENDOCRINIEN

La commission d'évaluation spécifique des critères d'identification des perturbateurs endocriniens n'a pas classé l'halosulfuron méthyl comme perturbateur endocrinien ni comme substance endocrine active.

Tableau 26. Valeurs toxicologiques de référence de l'HALOSULFURON-METHYLE

	Exposition aiguë	Exposition chronique	
	ARfD (mg/kg pc)	DJA (mg/kg pc/j)	AOEL (mg/kg pc/j)
Voie orale	0,5	0,063	0,063

L'halosulfuron-méthyle est un herbicide présent dans un seul PPP autorisé en France. Cette substance ne présente pas d'effet notable lors d'une exposition aiguë, mais diminue la prise de poids chez l'animal lors d'expositions répétées ou chroniques. Aucun effet cancérigène, ni mutagène, ni perturbateur endocrinien n'a été observé. En revanche, le Risk Assessment Committee recommande, lors du renouvellement de son approbation (2023) de la classer dans la catégorie 1B pour la reprotoxicité, car elle affecte le développement fœtal et provoque des malformations.

RÉFÉRENCES

- [1] EPHY-ANSES : <https://ephy.anses.fr/>
- [2] C.E. (2008). Règlement (CE) no 1272/2008 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2008 relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges, modifiant et abrogeant les directives 67/548/CEE et 1999/45/CE et modifiant le règlement (CE) no1907/2006.
<https://ec.europa.eu/food/plant/pesticides/eu-pesticides-database/active-substances>
- [3] Conclusion sur l'examen de l'évaluation des risques liée à la substance active halosulfuron-méthyle par l'EFSA (approuvée le 26 octobre 2012) :
<https://www.efsa.europa.eu/fr/efsajournal/pub/2987>
- [4] Bases de données sur l'halosulfuron-méthyle publiées par l'agence européenne des produits chimiques (ECHA) :
<https://echa.europa.eu/fr/substance-information/-/substanceinfo/100.117.125>
- [5] Rapport CLH Proposition de classification et d'étiquetage harmonisés pour l'halosulfuron-méthyle basée sur le règlement (CE) n° 1272/2008 (règlement CLP), annexe VI, partie 2 (2016) :
<https://echa.europa.eu/fr/registry-of-clh-intentions-until-outcome/-/dislist/details/0b0236e180ab1499>
- [6] Projet de rapport d'évaluation : Évaluation initiale des risques fournie par l'État membre rapporteur, Italie, pour la substance active HALOSULFURON-MÉTHYLE du programme d'examen visé à l'article 11, paragraphe 1, du règlement (CE) no 1107/2009 de la Commission (2011) :
<https://www.efsa.europa.eu/fr/consultations/call/public-consultation-active-substance-halosulfuron-methyl>
- [7] Projet de décision d'homologation PRD2014-05, Halosulfuron, présent sous la forme de son ester méthylique (2014) :
<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/securite-produits-consommation/pesticides-lutte-antiparasitaire/public/consultations/projets-decision-homologation/2014/halosulfuron/document.html>
- [8] EU Impact assessment, 2016. Screening of available evidence on chemical substances for the identification of endocrine disruptors according to different options in the context of an Impact Assessment. Specific Contract SANTE/2015/E3/SI2.706218. Final report. 2016.
https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/endocrine_disruptors/docs/2016_impact_assessment_study_en.pdf

FICHE SIGNALÉTIQUE

N°CAS : 2164-08-1

N°CE : 218-499-0

Famille chimique : Uracile

Autorisations PPP en France [1]:

- ✓ 7 PPP
- ✓ Famille d'usage : herbicide
- ✓ Usages autorisés : désherbage de betterave industrielle et fourragère, d'épinard, des PPAMC et des portes graine (PPAMC, Florales et Potagères).

CLASSIFICATION EUROPEENNE

Le lénacil est inscrit à l'annexe VI (CE) no 1272/2008 [2] et classé en catégorie 2 pour ses effets cancérogènes (H351 : susceptible de provoquer le cancer).

Par ailleurs, la commission d'évaluation d'impact des définitions d'un perturbateur endocrinien l'a classé en perturbateur endocrinien de catégorie I (perturbateur endocrinien avéré) dans l'option 3 des définitions [3].

DANGERS SANITAIRES SUSPECTÉS OU CONFIRMÉS [4-6]

➤ *Exposition aiguë*

La toxicité d'une exposition aiguë au lénacil est faible, quelle que soit la voie (orale, cutanée ou respiratoire). Elle n'a pas entraîné de dommages irréversibles pour la santé.

La substance n'est pas irritante pour la peau ni pour les yeux. Les tests de propriétés sensibilisantes n'ont pas montré de potentiel allergisant.

➤ *Exposition chronique et subchronique*

EFFETS NON CMR NON PERTURBATEURS ENDOCRINIENS

Les effets ont été étudiés chez le rat, la souris et le chien.

Chez le rat, les organes les plus sensibles étaient le foie, la thyroïde et les reins. Certains effets ont également été observés sur l'utérus et le thymus. Néanmoins, ces effets surviennent à des doses d'exposition supérieures aux doses seuils nécessaires pour un classement. Le seul effet observé en deçà de ces valeurs sont une diminution des hormones thyroïdiennes T4 et T3 reverse.

Chez la souris, les organes les plus sensibles étaient le foie et les reins, même si une leucopénie et des effets spléniques ont pu également être observés. Là encore, ces effets étaient observés à des doses d'exposition supérieures aux doses seuils nécessaires pour un classement. Les effets observés en deçà de ces seuils étaient une réduction du poids des reins et de la rate, mais sans modification histologique.

Chez le chien, une étude sur 90 jours a permis d'observer des foyers hépatiques de cellules inflammatoires, une réduction du poids du thymus avec dans certains cas une légère atrophie, et une augmentation du poids de la thyroïde chez les mâles, sans modification histologique. Finalement, aucun résultat n'a conduit à un classement du lénacil pour des effets néfastes après des expositions répétées dans le temps.

EFFETS CANCÉROGÈNES

Une augmentation de l'incidence des adénocarcinomes mammaires a été observée chez le rat femelle. Cette augmentation était significative et a conduit à classer le lénacil en catégorie 2 pour ses effets cancérogènes.

EFFETS MUTAGÈNES

Les études in vitro et in vivo n'ont pas montré d'effet mutagène du lénacil.

EFFETS REPROTOXIQUES

Les études ad hoc n'ont pas montré d'effet du Lénacil sur la fertilité.

En revanche des réductions du poids de la rate, du thymus et de l'hypophyse ont été observées chez les nouveaux nés après exposition in utéro aux doses les plus élevées, mais sans modification histologique des organes. Des effets sur le foie et la thyroïde ont également été observés, mais dans les deux générations étudiées, et avec des modifications histologiques dans les deux générations également. Ce point indique qu'il ne s'agit pas d'un effet spécifique sur le fœtus.

EFFETS PERTURBATEURS ENDOCRINIENS

Ils n'ont pas été étudiés par l'Efsa lors de l'évaluation de 2009, ni lors de son évaluation des métabolites du Lénacil en 2013. En revanche, l'évaluation d'impact des définitions d'un perturbateur endocrinien en 2016 a classé le Lénacil en catégorie 1 : perturbateur endocrinien avéré. Les différents effets évoqués plus haut sur l'hypophyse, la thyroïde, le sein sont cohérent avec ce classement.

Tableau 27. Valeurs toxicologiques de référence du LENACIL

	Exposition aiguë	Exposition chronique	
	ARfD (mg/kg pc)	DJA (mg/kg pc/j)	AOEL (mg/kg pc/j)
Voie orale	-	0,12	0,04

Le lénacil est un herbicide présent dans 7 PPP autorisés en France. Il montre une faible toxicité en exposition aiguë. Les effets observés en exposition chronique sur le foie, les reins et la thyroïde n'ont pas été considérés suffisamment probants pour classer la substance. En revanche, les effets cancérogènes (cancer du sein) observés ont conduit au classement en catégorie 2 pour la cancérogénicité.

La commission d'évaluation des définitions d'un perturbateur endocrinien a classé le lénacil en perturbateur endocrinien avéré.

RÉFÉRENCES

- [1] EPHY-ANSES : <https://ephy.anses.fr>
- [2] C.E. (2008). Règlement (CE) no 1272/2008 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2008 relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges, modifiant et abrogeant les directives 67/548/CEE et 1999/45/CE et modifiant le règlement (CE) no1907/2006. <https://ec.europa.eu/food/plant/pesticides/eu-pesticides-database/active-substances>
- [3] EU Impact assessment, 2016. Screening of available evidence on chemical substances for the identification of endocrine disruptors according to different options in the context of an Impact Assessment. Specific Contract SANTE/2015/E3/SI2.706218. Final report. 2016. https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/endocrine_disruptors/docs/2016_impact_assessment_study_en.pdf
- [4] Projet de rapport d'évaluation (DAR) : évaluation initiale des risques fournie par l'État membre rapporteur Belgique pour la substance active LÉNACIL, janvier 2008 : <https://www.efsa.europa.eu/en/consultations/call/public-consultation-active-substance-lénacil>
- [5] Examen par les pairs de l'évaluation des risques pesticides de la substance active lénacil par EFSA (approuvée 25 Septembre 2009) : <https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/1326>
- [6] Rapport CLH (RAC opinion) Proposition de classification et d'étiquetage harmonisés pour le lénacil basée sur le règlement (CE) n° 1272/2008 (règlement CLP), annexe VI, partie 2 (2013) : <https://echa.europa.eu/fr/registry-of-clh-intentions-until-outcome/>

TRIFLUSULFURON (TRIFLUSULFURON MÉTHYL)

FICHE SIGNALÉTIQUE

N°CAS : 126535-15-7

N°CE : 603-146-9

Famille chimique : Sulfonylurée

Autorisations PPP en France [1]:

- ✓ 6 PPP
- ✓ Famille d'usage : herbicide
- ✓ Usages autorisés : désherbage de betterave industrielle et fourragère, de betterave potagère et de chicorées (utilisées pour la production de racines).

CLASSIFICATION EUROPÉENNE

Actuellement, le triflusulfuron n'est pas inscrit à l'annexe VI (CE) No 1272/2008 [2].

En 2013, le Risk Assessment Committee (RAC) de l'ECHA avait publié son avis sur un futur classement harmonisé et proposé la catégorie 2 pour les effets cancérogènes du triflusulfuron (H351 : susceptible de provoquer le cancer) [3]. Son approbation devant être renouvelée au plus tard le 31 décembre 2022, un nouveau dossier d'évaluation des risques a été soumis à l'EFSA et publié en 2019 [4] mais les résultats de la revue par les pairs (états membres) n'ont pas encore été diffusés.

L'état membre rapporteur (France) propose comme le RAC la catégorie 2 pour les effets cancérogènes, mais aussi le classement du triflusulfuron en perturbateur endocrinien. Par ailleurs, en 2016, la commission d'évaluation des définitions d'un perturbateur endocrinien l'avait classé en perturbateur endocrinien avéré (catégorie 1) dans l'option 3 de cette évaluation [5].

DANGERS SANITAIRES SUSPECTÉS OU CONFIRMÉS [3-5]

➤ **Exposition aiguë**

Le triflusulfuron a une faible toxicité aiguë par les voies orale, cutanée et respiratoire (Doses létales 50% élevées). Par ailleurs, cette substance n'est pas irritante pour les yeux ni pour la peau. Elle ne peut pas être classée vis-à-vis d'un éventuel effet allergisant respiratoire, car les tests n'ont pas été réalisés chez les animaux et il n'existe pas de données humaines. Enfin, les tests réalisés chez le cobaye ne montrent pas d'effet allergisant cutané.

➤ **Exposition chronique et subchronique**

EFFETS NON CMR NON PERTURBATEURS ENDOCRINIENS

Les expositions subchroniques par voie orale ont été étudiées chez le rat, la souris et le chien par des études de 90 jours et plusieurs organes cible de la substance ont été identifiés.

○ Le foie

Lors des études de 90 jours d'exposition, on a observé une hépatomégalie dans les trois espèces, sans aucune modification histologique chez le rat, avec une hypertrophie centro-lobulaire chez

la souris et avec quelques indications d'hépatotoxicité modérée chez le chien (augmentation des concentrations sanguines d'enzymes hépatiques). Dans les études sur un an chez la souris, des lésions histologiques ont été observées (foyers d'altérations cellulaires, présence de globules rouges, accumulation pigmentaire dans les cellules de Kupffer, nécrose hépatocellulaire selon les doses d'exposition) tant chez le mâle que chez la femelle.

- Les globules rouges

Une anémie hémolytique (destruction des globules rouges) modérée à légère a été observée chez le rat et le chien, suite à l'exposition au triflurosulfuron. L'anémie était parfois accompagnée d'une hémossidérose hépatique ou rénale (accumulation du fer issu des globules rouges détruits). De façon logique, une diminution de la masse circulante érythrocytaire a été observée chez le rat dans une étude chronique.

- Les testicules

Des atrophies/dégénérescences testiculaires, accompagnées d'une oligospermie (chute du nombre de spermatozoïdes produits) et d'un épaissement des tubules séminifères ont été observés dans une étude chez le rat et une étude chez le chien après une exposition pendant 90 jours. Chez le rat, ces effets ont été attribués à la perte importante de poids et la dénutrition des animaux. Chez le chien en revanche, ces effets ont été observés en l'absence de dénutrition dans cette étude sur 90 jours, mais pas dans une autre étude sur un an où les doses d'exposition étaient comparables.

Dans une étude sur un an chez le rat, on a également observé une hyperplasie des cellules de Leydig (cellules des testicules produisant la testostérone).

EFFETS CANCÉROGÈNES

Les effets cancérogènes ont été étudiés chez le rat (exposition de deux ans) et la souris (exposition de 18 mois). Aucun effet n'a été observé chez la souris (mâle et femelle), ni chez le rat femelle.

Une légère augmentation des adénomes hépatocellulaires a été observée chez le rat mâle aux deux plus fortes doses d'exposition, augmentation non-significative par rapport aux données historiques. Toujours chez le rat mâle, une augmentation d'adénomes des cellules de Leydig a également été observée aux fortes doses d'exposition. Le mécanisme d'action identifié est une perturbation fonctionnelle de l'axe hypothalamo-hypophyso-testiculaire par inhibition de l'enzyme hépatique aromatasase et ce mécanisme est transposable à l'homme.

EFFETS MUTAGÈNES

Malgré des aberrations chromosomiques observées sur une étude in vitro à très forte dose d'exposition, l'ensemble des autres résultats in vitro et in vivo conduisent à écarter le risque génotoxique du triflurosulfuron.

EFFETS REPROTOXIQUES

- Fertilité

Aucun effet délétère n'a été observé sur la fonction sexuelle et la fertilité dans les études bigénérationnelles. Les effets testiculaires indiqués plus haut et observés dans deux études,

l'une chez le rat et l'autre chez le chien³, ont été attribués à l'altération importante de l'état général pour le rat et au hasard chez des animaux non sexuellement mature pour le chien. Un effet du triflusaluron n'a néanmoins pas été écarté pour les effets chez le chien.

○ Développement fœtal

Les effets sur le développement fœtal ont été étudiés chez le rat et le lapin.

Chez le rat, des malformations de sévérité variable et d'organes divers ont été observées aux plus fortes doses d'exposition. L'incidence de certaines malformations était comparable à celle des données témoins historiques. D'autres ont été observées une seule fois excepté une fusion costale observée chez deux fœtus. Une augmentation modérée, mais statistiquement significative de papilles rénales réduites, d'ossifications vertébrales incomplètes et d'os hyoïde non ossifié a également été notée.

Chez le lapin, une mortalité maternelle et des avortements spontanés ont été observés aux deux plus fortes doses d'exposition, conduisant à un nombre trop limité de portées vivantes pour étudier précisément la toxicité du triflusaluron sur le développement fœtal dans cette espèce. L'absence de malformation chez le lapin et le faible nombre de malformations chez le rat comparé à celui observé dans les données témoins historiques ont conduit à l'absence de classement du triflusaluron pour sa reprotoxicité.

EFFETS PERTURBATEURS ENDOCRINIENS

Des effets délétères ont été observés sur les testicules (hyperplasie et adénomes des cellules de Leydig). Le mécanisme physiopathologique de ces effets n'est pas complètement confirmé, mais sur la base des données disponibles en 2019, l'inhibition de l'aromatase hépatique par le triflusaluron semble être le mode d'action, perturbant ainsi l'axe hypothalamo--hypophyso-testiculaire. Si ce mécanisme était confirmé par les tests en cours, l'évaluation par les pairs de l'EFSA pourrait classer le triflusaluron en perturbateur endocrinien.

Tableau 28. Valeurs toxicologiques de référence du TRIFLUSULFURON

	Exposition aiguë	Exposition chronique	
	ARfD (mg/kg pc)	DJA (mg/kg pc/j)	AOEL (mg/kg pc/j)
Voie orale	1,2	0,04	0,04

³ atrophie et/ou dégénérescence avec oligospermie et/ou amincissement des tubules séminifères

Le triflurosulfuron est un herbicide présent dans 6 PPP autorisés en France. Il montre une faible toxicité en exposition aiguë quelle que soit la voie d'exposition. Par ailleurs, aucun classement n'est attribué à cette substance pour la mutagénicité ni pour la reprotoxicité. En revanche, à court et à long terme, le triflurosulfuron peut présenter une toxicité affectant le foie, les globules rouges et les testicules. En outre, il montre un potentiel effet cancérigène au niveau testiculaire et hépatique, d'où sa classification cancérigène de catégorie 2. Par ailleurs, l'évaluation récente de ses effets endocriniens devrait conduire à sa classification en perturbateur endocrinien avéré.

RÉFÉRENCES

- [1] EPHY-ANSES : <https://ephy.anses.fr/>
- [2] C.E. (2008). Règlement (CE) no 1272/2008 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2008 relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges, modifiant et abrogeant les directives 67/548/CEE et 1999/45/CE et modifiant le règlement (CE) no1907/2006.
- [3] Rapport CLH - RAC : Proposition de classification et d'étiquetage harmonisés fondée sur le règlement (CE) no 1272/2008 (règlement CLP), substance active triflurosulfuron (Décembre 2013) : <https://echa.europa.eu/fr/registry-of-clh-intentions-until-outcome>
- [4] Consultation publique sur le rapport d'évaluation pour le renouvellement de l'approbation du triflurosulfuron (juillet 2019). <https://www.efsa.europa.eu/>
- [5] EU Impact assessment, 2016. Screening of available evidence on chemical substances for the identification of endocrine disruptors according to different options in the context of an Impact Assessment. Specific Contract SANTE/2015/E3/SI2.706218. Final report. 2016. https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/endocrine_disruptors/docs/2016_impact_assessment_study_en.pdf

6/ CONCLUSION

Les critères de sélection pour établir une liste de substances actives à prioriser et documenter ont conduit à identifier les substances utilisées en Occitanie et potentiellement préoccupantes pour la santé humaine. En effet, toutes ces substances présentaient un risque sanitaire en exposition chronique, identifié soit par les instances européennes d'évaluation (Echa-RAC, Efsa-États membres), soit par l'étude d'impact des définitions d'un perturbateur endocrinien et validé par l'Anses, soit par l'expertise de la mission CGAER-CGED-IGAS menée en 2017.

Ces substances actives étant au nombre de 23, il était utile d'identifier un sous-groupe qui soit prioritaire vis-à-vis des risques, afin d'accompagner les politiques publiques dans la réduction d'utilisation des produits phytosanitaires dans la région. La méthode de priorisation utilisée a été celle élaborée par l'Anses pour le niveau national et concernant la population la plus exposée que constituent les travailleurs agricoles. Pour classer les substances, l'indicateur de risque « Santé-Travail » régional a ainsi été calculé pour chacune des 23 substances actives de la liste initiale.

Ce classement a identifié un groupe de six substances actives prioritaires pour une réduction de leur utilisation en Occitanie : prosulfocarbe, glyphosate, folpet, zirame, s-métolachlore et métirame. Les facteurs ayant priorisé ce groupe sont différents selon la substance considérée. Pour le prosulfocarbe, il s'agit de la très faible valeur de la dose d'exposition acceptable pour l'opérateur (AOEL) qui a conduit à sa priorisation. Pour le glyphosate et le s-métolachlore, c'est la très grande quantité utilisée en Occitanie qui les fait classer dans ce groupe prioritaire. C'est la conjugaison d'un score élevé de classement toxicologique et d'une quantité utilisée relativement importante qui a entraîné le classement du folpet dans ce groupe. Pour le zirame, malgré une faible quantité utilisée en Occitanie, un score de classement toxicologique très élevé et une AOEL très faible ont conduit cette substance dans le groupe prioritaire. Pour le métirame, les facteurs déterminants étaient une faible valeur de l'AOEL et une quantité utilisée relativement importante.

La description des effets sanitaires potentiels ou confirmés a été faite pour chacune des 23 substances actives de la liste initiale, à partir des dossiers d'évaluation des agences européennes essentiellement et les six substances du groupe prioritaire ont donc été documentées. Pour le prosulfocarbe, les effets délétères sont les atteintes du foie et des reins. Les effets délétères du glyphosate, encore sujets à débats, concernent son caractère cancérigène (hémopathies malignes) et son caractère perturbateur endocrinien sur les hormones du système reproducteur. Ces deux types d'effet sont également ceux qui sont suspectés en cas d'exposition chronique au folpet. La toxicité du zirame concerne le foie, la thyroïde, les globules rouges et le système nerveux ; ses effets CMR sont écartés par les agences européennes, mais validés par le Canada. En exposition chronique, le foie est également l'organe cible du s-métolachlore et ces effets sont potentiellement de type cancérigène ; des signes de perturbation endocrinienne sur les hormones de la reproduction ont également été constatés. Enfin, la toxicité du métirame cible plutôt le système nerveux périphérique et la thyroïde, et des effets perturbateurs endocriniens sont évoqués pour cet organe.

RÉFÉRENCES GÉNÉRALES

- [1] Site de l'Union Européenne : <https://ec.europa.eu/food/plant/pesticides/eu-pesticides-database>
- [2] Anses : Catalogue des produits phytopharmaceutiques et de leurs usages, des matières fertilisantes et des supports de culture autorisés en France : <https://ephy.anses.fr>
- [3] Utilisation des produits phytopharmaceutiques. CGAAER (Conseil général de l'alimentation, de l'agriculture et des espaces ruraux) – CGEDD (Conseil général de l'environnement et du développement durable) - IGAS (Inspection générale des affaires sociales). Décembre 2017. <https://agriculture.gouv.fr/utilisation-des-produits-phytopharmaceutiques-rapport-tome-1-annexes-tome-2>
- [4] AVIS de l'Anses relatif aux substances phytopharmaceutiques qualifiées de préoccupantes dans le rapport CGAAER-CGEDD-IGAS sur l'utilisation des produits phytopharmaceutiques. Avis signé le 10/04/2020. <https://www.anses.fr/fr/content/avis-du-ces-produits-phytopharmaceutiques-substances-et-preparations-chimiques>
- [5] Agence Santé Canada – pesticides et lutte antiparasitaire. <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/securite-produits-consommation/rapportspublications/pesticides-lutte-antiparasitaire.html>
- [6] European Chemical Agency : <https://echa.europa.eu/fr/registry-of-clh-intentions-until-outcome> / et <https://echa.europa.eu/fr/information-on-chemicals>
- [7] European Food Security Authority <https://www.efsa.europa.eu/fr/publications/>
- [8] Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) <https://www.anses.fr>
- [9] Institut National de Recherche et de Sécurité <http://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/>
- [10] Institut National de l'Environnement et des Risques <https://www.ineris.fr/fr/base-documentaire>
- [11] Centre International de Recherche contre le Cancer <https://monographs.iarc.fr/list-of-classifications>
- [12] Institut national du cancer <https://www.e-cancer.fr/>
- [13] Centre de lutte contre le cancer Léon Bérard <https://www.cancer-environnement.fr/>
- [14] Anses. Lignes directrices pour la délivrance des décisions relatives à la mise sur le marché des produits phytopharmaceutiques et adjuvants. 1er janvier 2015. https://www.anses.fr/fr/system/files/LIGNES_DIRECTRICES_PPP_15-07-01.pdf

- [15] Anses. Évaluation des substances actives entrant dans la composition des produits phytopharmaceutiques <https://www.anses.fr/fr/content/evaluation-des-substances-actives-entrant-dans-la-composition-des-produits>
- [16] Anses : Tableau d'équivalence entre les anciennes directives DSD/DPD et la classification CLP https://www.substitution-cmr.fr/fileadmin/mediatheque/Fichiers_PDF/tableau_equivalence_DSD_DPD_CLP_01.pdf
- [17] Service national d'assistance réglementaire REACH <https://reach-info.ineris.fr/glossaire>
- [18] Ineris : Choix de valeurs toxicologiques de référence (VTR). Méthodologie appliquée par l'INERIS. 1ère édition. Décembre 2016. <https://www.ineris.fr/sites/ineris.fr/files/contribution/Documents/drc-16-156196-11306a-1494926651.pdf>
- [19] European Chemical Agency. Comprendre REACH (Registration, Evaluation and Authorisation of Chemicals). <https://echa.europa.eu/fr/regulations/reach/understanding-reach>
- [20] Anses. Substances cancérogènes, mutagènes et toxiques pour la reproduction (CMR) : définitions et cadre réglementaire. <https://www.anses.fr/fr/content/substances-canc%C3%A9rog%C3%A8nes-mutag%C3%A8nes-et-toxiques-pour-la-reproduction-cmr>

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1. Liste des substances actives sélectionnées pour le calcul de l'indicateur de risque santé travail en Occitanie, juin 2021.....	5
Tableau 2. Pénalités pour le calcul du score de classement des substances actives en fonction de leur catégorie de dangers	6
Tableau 3. Scores des substances actives pour les dangers aigus.....	9
Tableau 4. Scores des substances actives pour les dangers chroniques	10
Tableau 5. Indicateurs de risque « Santé-Travail » des substances actives sélectionnées pour la priorisation et groupes de priorité	11
Tableau 6. Valeurs toxicologiques de référence pour le PROSULFOCARBE.....	14
Tableau 7. Valeurs toxicologiques de référence pour le GLYPHOSATE.....	19
Tableau 8. Valeurs toxicologiques de référence pour le FOLPET.....	23
Tableau 9. Valeurs toxicologiques de référence pour le ZIRAM.....	27
Tableau 10. Valeurs toxicologiques de référence pour le S-METOLACHLORE.....	30
Tableau 11. Valeurs toxicologiques de référence pour le METIRAME.....	32
Tableau 12. Valeurs toxicologiques de référence pour le FLUROCHLORIDONE.....	36
Tableau 13. Valeurs toxicologiques de référence pour le TEBUCONAZOLE.....	40
Tableau 14. Valeurs toxicologiques de référence pour le MÉTALDÉHYDE.....	43
Tableau 15. Valeurs toxicologiques de référence pour le PROPYZAMIDE.....	47
Tableau 16. Valeurs toxicologiques de référence pour le FLUMIOXAZINE.....	50
Tableau 17. Valeurs toxicologiques de référence pour le PENDIMETHALINE.....	54
Tableau 18. Valeurs toxicologiques de référence pour la BENTAZONE.....	57
Tableau 19. Valeurs toxicologiques de référence pour le PROCHLORAZ.....	61
Tableau 20. Valeurs toxicologiques de référence pour la CYPERMETHRINE.....	63
Tableau 21. Valeurs toxicologiques de référence pour le METAZACHLORE.....	66
Tableau 22. Valeurs toxicologiques de référence pour le DIMETHOMORPHE.....	70
Tableau 23. Valeurs toxicologiques de référence pour le METALAXYL.....	73
Tableau 24. Valeurs toxicologiques de référence pour l'IPCONAZOLE.....	77
Tableau 25. Valeurs toxicologiques de référence du PYRIPROXYFENE.....	80
Tableau 26. Valeurs toxicologiques de référence de l'HALOSULFURON-METHYLE.....	83
Tableau 27. Valeurs toxicologiques de référence du LENACIL.....	86
Tableau 28. Valeurs toxicologiques de référence du TRIFLUSULFURON.....	90

ANNEXES

ANNEXE 1 – GLOSSAIRE DES DÉFINITIONS

➤ **AMM : Autorisation de mise sur le marché**

Si l'évaluation des substances actives est réalisée au niveau communautaire, l'autorisation de vente sur le marché français des produits phytopharmaceutiques les contenant est délivrée par l'Anses après évaluation du produit. Cette évaluation a pour objectif de vérifier que, pour tout ou partie des usages revendiqués, le produit est conforme à l'ensemble des exigences réglementaires [14].

➤ **AOEL : Acceptable operator exposure level ou Niveau acceptable d'exposition pour l'opérateur**

Il s'agit de la quantité maximum de substance active à laquelle l'opérateur (le travailleur) peut être exposé quotidiennement, sans danger pour sa santé [15].

➤ **ARfD : Acute reference dose ou Dose de référence aiguë [15]**

Il s'agit de la quantité estimée d'une substance présente dans les aliments ou l'eau de boisson, exprimée en fonction du poids corporel, qui peut être ingérée sur une brève période, en général au cours d'un repas ou d'une journée, sans risque appréciable pour la santé du consommateur, compte tenu de tous les facteurs connus au moment de l'évaluation. Elle est exprimée en milligrammes de substance chimique par kilogramme de poids corporel (OMS, 1997).

Le calcul de l'ARfD utilise la DSEO (dose sans effet observé) et un FS (facteur de sécurité) destiné à prendre en compte la variabilité inter-espèces.

➤ **Classification, étiquetage et conditionnement harmonisé des substances dangereuses (CLP : Classification, Labelling, Packaging of hazardous substances)**

Le règlement CLP est le texte réglementaire élaboré par le Parlement Européen, permettant de faire appliquer au sein de l'Union Européenne les recommandations du Système Global Harmonisé de classification et d'étiquetage (SGH), système mondial élaboré par l'ONU. Le règlement CLP définit ainsi les obligations concernant la classification, l'étiquetage et le conditionnement des substances et des mélanges. Ce règlement succède progressivement aux anciennes directives « Dangerous Substances Directive » (DSD), et « Dangerous Preparations Directive » (DPD).

Le SGH des Nations Unies permet à chaque région du monde choisissant de l'appliquer, d'utiliser les mêmes critères techniques et les mêmes symboles pour qualifier les dangers d'un produit chimique. Ce concept d'harmonisation est déjà en place dans le secteur des transports des matières dangereuses.

Le règlement européen CLP fait régulièrement l'objet de modifications d'ordre technique le plus souvent publiées sous forme d'adaptations au progrès technique et scientifique (APT ou ATP en anglais). Ce règlement a un impact sur d'autres réglementations (européenne, française), avec

la publication de nouveaux textes ou la modification de dispositions existantes [16]. Concernant les substances actives des produits phytopharmaceutiques, le règlement CLP introduit, pour chaque danger, des catégories correspondant au niveau de preuve du danger. Ainsi, pour les dangers de cancérogénicité par exemple, deux catégories sont définies, la catégorie 1 étant elle-même divisée en 2 sous catégories (1A et 1B) (Tableau 2).

Tableau 2 : Catégories de substances CMR et définitions de ces catégories au sens de la réglementation européenne CLP.

Classes de danger	Catégories	Définitions des catégories
Cancérogénicité	Catégorie 1A	Substances dont le potentiel cancérigène pour l'être humain est avéré.
	Catégorie 1B	Substances dont le potentiel cancérogène pour l'être humain est supposé.
	Catégorie 2	Substances suspectées d'être cancérogènes pour l'homme.
Mutagénicité sur les cellules germinales	Catégorie 1A	Substances dont la capacité d'induire des mutations héréditaires dans les cellules germinales des êtres humains est avérée.
	Catégorie 1B	Substances dont la capacité d'induire des mutations héréditaires dans les cellules germinales des êtres humains est supposée.
	Catégorie 2	Substances préoccupantes du fait qu'elles pourraient induire des mutations héréditaires dans les cellules germinales des êtres humains.
Toxicité pour la reproduction	Catégorie 1A	Substances dont la toxicité pour la reproduction humaine est avérée.
	Catégorie 1B	Substances présumées toxiques pour la reproduction humaine.
	Catégorie 2	Substances suspectées d'être toxiques pour la reproduction humaine.

Si on considère spécifiquement le caractère cancérogène, il est important de noter que la classification CLP est différente de celle du Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC), filiale de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) (Tableau 2bis).

Tableau 2bis : Catégories de cancérogénicité selon le Centre International de Recherche sur le Cancer.

Catégories	Critères de détermination du niveau de preuve
Agent cancérogène pour l'homme (groupe 1)	Indications suffisantes de cancérogénicité pour l'homme.
Agent probablement cancérogène pour l'homme (groupe 2A)	Indications limitées de cancérogénicité chez l'homme et suffisantes chez l'animal.
Agent peut-être cancérogène pour l'homme (groupe 2B)	Forme 1 : Indications limitées de cancérogénicité chez l'homme et insuffisantes chez l'animal. Forme 2 : Indications insuffisantes chez l'homme et suffisantes chez l'animal.
Agent inclassable quant à sa cancérogénicité pour l'homme (groupe 3)	Indications insuffisantes chez l'homme et insuffisantes ou limitées chez l'animal
Agent n'est probablement pas cancérogène pour l'homme (groupe 4)	Indications suggérant une absence de cancérogénicité chez l'homme et chez l'animal de laboratoire.

Source : <https://www.cancer-environnement.fr/478-Classification-des-substances-cancerogenes.ce.aspx>

➤ **DJA : Dose journalière admissible [15]**

La DJA est la quantité de substance active présente dans les aliments ou l'eau de boisson qui peut être ingérée tous les jours pendant la vie entière, sans risque appréciable pour la santé du consommateur, compte tenu de tous les facteurs connus au moment de l'évaluation. Elle est exprimée en milligrammes de substance chimique par kilogramme de poids corporel et par jour (OMS, 1997).

➤ **Exposition**

Mise en contact d'un polluant et d'une cible (organisme vivant ou population). On distingue les expositions aiguë, subchronique et chronique en fonction de leur durée plus ou moins longue ; les durées de chaque type d'exposition varient selon les espèces. Chez l'homme, l'exposition aiguë correspond à une exposition de quelques secondes à quelques jours, l'exposition subchronique à une exposition de quelques jours à quelques mois et l'exposition chronique à une exposition de quelques années à la vie entière. On répertorie trois voies d'exposition : inhalation (système respiratoire), ingestion (système digestif), contact cutané (épiderme).

➤ **N°CAS : numéro d'enregistrement au sein du Chemical Abstracts Service**

Le n° CAS est un numéro unique attribué à un composé chimique. Il permet de l'identifier sans tenir compte de son orthographe, laquelle peut varier d'une langue à l'autre. Ce numéro est attribué par la Société américaine de chimie et fait office de nomenclature internationale, avec ses résumés de chimie [17].

➤ **NOAEL : No Observed Adverse Effect Level**

En français, la dose maximale sans effet nocif observable correspond à la dose la plus élevée pour laquelle on n'observe pas d'augmentation statistiquement (ou biologiquement) significative en fréquence ou en sévérité d'un effet nocif, dans un groupe exposé à la substance par rapport à un groupe non exposé [18].

➤ **Perturbateur endocrinien**

Selon l'OMS, un perturbateur endocrinien (PE) est « une substance, ou un mélange de substances, qui altère les fonctions du système endocrinien et de ce fait induit des effets néfastes dans un organisme intact, chez sa progéniture ou au sein de (sous)-populations ». Le niveau de preuve du caractère de perturbateur endocrinien distingue, pour l'OMS et pour l'Anses, les PE avérés (catégorie 1), les PE suspectés, et les substances endocrines actives (catégorie 3).

Au sein de l'Union européenne, si le texte de la définition est la même que pour l'OMS et l'Anses, les critères d'identification sont plus restrictifs puisque le niveau de preuve exigé est celui de la catégorie 1, écartant ainsi les PE suspectés. Cette définition a été adoptée à la suite d'un travail d'évaluation de différentes définitions et critères d'identification d'un perturbateur endocrinien, mené par une commission spécifique⁴. Au total quatre options de définition et

⁴European Commission (2016). Commission staff working document – Impact assessment. Defining criteria for identifying endocrine disruptors in the context of the implementation of the plant protection products regulation and biocidal products regulation. Main Report. Brussels, European Commission.

https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/endocrine_disruptors/docs/2016_impact_assessment_en.pdf

critères d'identification ont été évaluées. La définition recommandée par l'OMS ci-dessus correspondait à l'option 3.

Dans le cadre de cette évaluation des dizaines de SA ont été examinées et leur caractère « perturbateur endocrinien » a été recherché dans des rapports de l'EFSA, de l'ECHA, pour les évaluations dans le cadre du REACH, ou dans des bases de données publiques ciblant les études des effets endocriniens. A partir de ces informations, la commission a identifié les SA qui seraient classées PE selon chacune des options de définition. Ainsi, un certain nombre de SA ont été classées en PE Cat.1, Cat.2 ou Cat.3 selon l'option 3 en appliquant l'arbre décisionnel figurant en annexe.

Ce sont les résultats de ce classement selon l'option 3 qui sont utilisés dans notre travail.

➤ **Règlement REACH** : « *Registration, Evaluation and Authorisation of Chemical* », soit *règlement pour l'«enregistrement, évaluation et autorisation des substances chimiques* »

REACH est un règlement de l'Union européenne adopté pour mieux protéger la santé humaine et l'environnement contre les risques liés aux substances chimiques, tout en favorisant la compétitivité de l'industrie chimique de l'UE. Il promeut également des méthodes alternatives pour l'évaluation des dangers des substances afin de réduire le nombre d'essais sur les animaux. REACH s'applique en principe à toutes les substances chimiques : celles qui sont utilisées, non seulement dans les processus industriels, mais aussi dans notre vie quotidienne, par exemple dans les produits de nettoyage, les peintures ainsi que dans des articles tels que les vêtements, les meubles et les appareils électriques. Le règlement a donc un impact sur la plupart des entreprises dans l'UE.

REACH fait reposer la charge de la preuve sur les entreprises. Pour se conformer au règlement, les entreprises doivent identifier et gérer les risques liés aux substances qu'elles fabriquent et commercialisent dans l'UE. Elles doivent démontrer comment la substance peut être utilisée en toute sécurité, et communiquer les mesures de gestion des risques aux utilisateurs.

Si les risques ne peuvent être gérés, les autorités peuvent restreindre l'utilisation des substances de diverses manières. À terme, les substances les plus dangereuses devraient être remplacées par des substances moins dangereuses [19].

➤ **Substance active**

Les substances actives d'un produit phytopharmaceutique sont les substances ou micro-organismes, y compris les virus, exerçant une action générale ou spécifique sur les organismes nuisibles ou sur les végétaux, parties de végétaux ou produits végétaux (directive 91/414/CEE du 15 juillet 1991).

Les substances sont définies comme les éléments chimiques et leurs composés tels qu'ils se présentent à l'état naturel ou tels que produits par l'industrie, incluant toute impureté résultant inévitablement du procédé de fabrication.

➤ **Substances CMR : substances cancérogènes, mutagènes ou reprotoxiques**

Les substances actives seules ou en mélanges peuvent présenter divers effets nocifs pour la santé humaine. Certaines sont dites « CMR », car elles présentent un caractère cancérogène, mutagène, ou toxique pour la reproduction. Ces termes sont définis par la réglementation [20].

- **Cancérogènes (C)** : substances et mélanges qui, par inhalation, ingestion ou pénétration cutanée, peuvent provoquer un cancer ou en augmenter la fréquence.

- Mutagènes (M) : substances et mélanges qui, par inhalation, ingestion ou pénétration cutanée, peuvent produire des défauts génétiques héréditaires ou en augmenter la fréquence.
- Toxiques pour la reproduction (R) : substances et mélanges qui, par inhalation, ingestion ou pénétration cutanée, peuvent produire ou augmenter la fréquence d'effets nocifs non héréditaires dans la progéniture ou porter atteinte aux fonctions ou capacités reproductives.

➤ **Toxicité**

Propriété intrinsèque d'une substance susceptible de provoquer des effets biologiques néfastes à un organisme vivant qui y est exposé. La toxicité aiguë (exposition de court terme) correspond aux effets néfastes qui se manifestent après une exposition unique (ou sur quelques heures/quelques jours) à une forte dose de substance. La toxicité chronique (exposition à long terme) désigne les effets néfastes qui se manifestent après une exposition, répétée ou continue, sur une longue durée, à une faible dose de substance.

➤ **Valeurs toxicologiques de référence (VTR)**

Une valeur toxicologique de référence (VTR) est un indice toxicologique général qui permet, par comparaison avec l'exposition observée, de qualifier ou de quantifier un risque pour la santé humaine. Le mode d'élaboration des VTR dépend des données disponibles sur les mécanismes d'action toxicologique des substances et d'hypothèses communément admises : on distingue ainsi des « VTR sans seuil de dose » et des « VTR à seuil de dose ». Elles sont largement utilisées dans la démarche d'évaluation quantitative des risques sanitaires, processus décisionnel visant à fournir les éléments scientifiques essentiels à la proposition d'actions correctives par les gestionnaires de risque (réglementation ICPE, prévention, gestion locale d'une situation dégradée)... L'élaboration de VTR suit une approche très structurée et exigeante qui implique des évaluations collectives [15].

ANNEXE 2. ARBRE DE DÉCISION POUR LES OPTIONS 2 ET 3 DE DÉFINITION D'UN PERTURBATEUR ENDOCRINIEN BASÉES SUR LA DÉFINITION OMS

Le poids de la preuve est limité, basé sur jugement d'expert et avec une décision en oui/non.

